ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL: EPIDEMIOLOGIE, FACTORI DE RISC, PREVENȚIE

Lucrare elaborată sub redacția
profesorului universitar,
academicianului AȘM
Stanislav Groppa

CHIȘINĂU • 2020

Lucrare elaborată sub redacția
profesorului universitar, academicianului AȘM
Stanislav GROPPA

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL: EPIDEMIOLOGIE, FACTORI DE RISC, PREVENȚIE

Chișinău • 2020

CZU: 616.831-005.1-036.22-084
G 87

Lucrare elaborată sub redacția profesorului universitar, academicianului AȘM Stanislav GROPPA

Colectivul de autori:

Vladimir Bernic, dr. șt. med., Agenția Națională pentru Sănătate Publică;

Natalia Ciobanu, cercetător științific, Institutul de Medicină Urgentă;

Mihail Ciocanu, dr. hab. șt. med., Institutul de Medicină Urgentă;

Svetlana Cojocaru, dr. hab. inform., Institutul de Matematică și Informatică *Vladimir Andrunachievici* al Academiei de Științe a Moldovei;

Constantin Gaindric, dr. hab. inform., Institutul de Matematică și Informatică *Vladimir Andrunachievici* al Academiei de Științe a Moldovei;

Alexandru Gasnaş, dr. șt. med., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*;

Stanislav Groppa, academician, prof. univ., dr. hab. șt. med., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*;

Daniela Efremova, cercetător științific, Institutul de Medicină Urgentă;

Grigore Friptuleac, dr. hab. șt. med., Agenția Națională pentru Sănătate Publică;

Galina Magariu, dr. inform., Institutul de Matematică și Informatică *Vladimir Andrunachievici* al Academiei de Științe a Moldovei;

Tatiana Verlan, cercetător științific, Institutul de Matematică și Informatică *Vladimir Andrunachievici* al Academiei de Științe a Moldovei;

Elena Zamșa, cercetător științific, Institutul de Matematică și Informatică *Vladimir Andrunachievici* al Academiei de Științe a Moldovei;

Eremei Zota, dr. șt. med., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*.

Desing & prepress: **Veaceslav Popovschi**

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii

Accidentul vascular cerebral: epidemiologie, factori de risc, prevenţie / Vladimir Bernic, Natalia Ciobanu, Mihail Ciocanu [et al.] ; elaborată sub redacția: Stanislav Groppa. – Chişinău: S. n., 2020 (F.E.-P. „Tipografia Centrală"). – 212 p.: fig. color, tab. Aut. sunt indicaţi pe vs. cop. – Referinţe bibliogr.: p. 209-211 (47 tit.). – 300 ex.

ISBN 978-9975-151-64-1.

616.831-005.1-036.22:614.4

A 15

CUPRINS

INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral (AVC) este o problemă medico-socială majoră a umanității și principala cauză de dizabilitate la nivel mondial. În prezent, lumea se confruntă cu o epidemie de AVC, luând în considerare tendințele de creștere a acestei maladii în rândul populației, precum și impactul fizic, psihologic și financiar considerabil asupra pacienților, a familiilor acestora, a sistemelor de sănătate și asupra societății în general. Epidemiologia AVC în Republica Moldova a evoluat în ultimii 50 de ani, țara a devenit mai urbanizată și se observă o tranziție de la predominanța bolilor infecțioase la cele cronice. Moldova se află în primele zece locuri în lume în ceea ce privește incidența AVC, iar mortalitatea provocată de această afecțiune este de trei-patru ori mai mare în țara noastră decât în statele Uniunii Europene. Aceste statistici negative nu țin doar de nivelul economic al țării, ci și de sistemul sanitar din R. Moldova, în care nu se acordă suficientă atenție acestei categorii de pacienți și nu se pune accent pe prevenția primara și cea secundară.

AVC este cauza principală de dizabilitate în populația adultă din Republica Moldova, 13% dintre pacienți având o vârstă aptă de muncă. Totodată, AVC reprezintă a doua cauză de dezvoltare a demenței, cea mai frecventă cauză a epilepsiei la vârstnici, fiind frecvent și factorul declanșator al depresiei. Aceste date îngrijorătoare confirmă statutul AVC în calitate de problemă reală de sănătate nu numai prin rata ridicată a mortalității, ci și prin consecințele asupra performanțelor motorii și cognitive ale supraviețuitorilor, sechelele AVC având efecte catastrofale asupra calității vieții bolnavului și a familiei acestuia.

În prezent, în Republica Moldova lipsește o abordare individualizată a pacientului cu AVC, precum și un consens sau o continuitate în managementul acestuia în aspect evolutiv. Consecințele devastatoare ale AVC demonstrează că strategiile actuale de prevenire a acestuia nu sunt suficient de eficiente, iar una dintre verigile cele mai importante în fortificarea prevenției AVC este identificarea factorilor de risc pentru maladia dată. Spre deosebire de infarctul miocardic, care este aproape întotdeauna indus de patologia aterosclerotică a vaselor mari ce afectează arterele coronariene, identificarea factorilor de risc pentru AVC este mult mai complicată, din cauza multifactorialității și varietății clinice a acestei entități nosologice.

Există numeroși factori de risc pentru AVC, incluzând atât factori de risc modificabili (de exemplu, dieta și comorbiditățile), cât și factori de risc nemodificabili (de ex., vârsta și rasa). Totodată, factorii de risc pot fi divizați în categorii de riscuri sau declanșatori pe termen scurt (de ex., unele evenimente infecțioase, sepsisul și stresul), factori de risc pe termen intermediar (de ex., hipertensiunea și hiperlipidemia) și factori de risc pe termen lung (de ex., sexul și rasa). Trebuie de subliniat că factorii de risc pentru AVC la tineri diferă semnificativ de cei depistați la pacienții mai în vârstă. Iată de ce reducerea ponderii AVC în rândul populației necesită identificarea factorilor de risc modificabili și demonstrarea eficacității eforturilor de

minimizare a riscurilor din toate categoriile menționate mai sus.

Așadar, determinarea factorilor de risc pentru AVC specifici unei regiuni, sau unei populații anume, este foarte importantă atât pentru precizia științifică și ghidarea practicii clinice, cât și pentru politicile de sănătate publică și prioritizarea eforturilor în cercetare. În plus, pacienții și medicii ar putea înțelege mai bine rolul pozitiv al prevenirii și modificării acestor factori. Un instrument eficient de identificare a factorilor de risc pentru AVC este screeningul medical, care poate preveni invaliditatea și decesul, poate îmbunătăți calitatea vieții atunci când este aplicat în stadiul incipient, preclinic al bolii.

Luând în considerare importanța problemei AVC în Republica Moldova, cu scopul de a evalua varietatea și specificul factorilor de risc pentru AVC în rândul populației, au fost organizate cinci programe de screening în zonele Nord, Centru și Sud ale țării. De asemenea, a fost inițiată și cercetarea factorilor de risc la pacienții care au suportat un AVC, cu scopul de prevenire secundară. Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Programului de Stat ***Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a accidentelor vasculare cerebrale***, în care au fost incluse mai multe proiecte ce au avut drept obiectiv principal studierea factorilor de risc pentru AVC și elaborarea strategiilor naționale de prevenție primară și secundară a AVC. Proiectele participante în cadrul Programului de Stat au fost:

1. *Factorii de risc pentru AVC specifici populației Republicii Moldova, strategii de profilaxie primară și secundară.* Conducător de proiect – academician, dr. hab., prof. univ. Stanislav Groppa. Instituția de cercetare – IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*.
2. *Evaluarea gradului de conștientizare a populației privind riscurile asociate cu AVC.* Conducător de proiect – dr. hab. Grigore Friptuleac. Instituția de cercetare – Centrul Național de Sănătate Publică
3. *Modelarea matematică a factorilor de risc și clusterizarea pacienților pentru managementul preventiv al AVC.* Conducător de proiect – dr. hab. Svetlana Cojocaru. Instituția de cercetare – Institutul de Matematică și Informatică *Vladimir Andrunachievici* al AȘM.
4. *Implementarea metodelor de tratament terapeutic și endovascular în asistența de urgență a pacientului cu AVC ischemic.* Conducător de proiect – dr. Eremei Zota. Instituția de cercetare – Institutul de Medicină Urgentă.
5. *Evaluarea incidenței, prevalenței, factorilor de risc, cercetarea aspectelor clinice, neuroimagistice, neurofiziologice și de remediere neurotrofică a accidentelor vasculare cerebrale la copii.* Conducător de proiect – dr. hab. Ninel Revenco. Instituția de cercetare – IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*.

Abordarea problemei AVC în cadrul acestui Program a fost una multidisciplinară și complexă. Pe lângă cercetarea factorilor de risc medicali, au fost studiați și factorii ce țin de stilul de viață, precum și cei sociali (culturali). De asemenea, a fost evidențiat suportul semnificativ în realizarea măsurilor de profilaxie pe care îl pot oferi sistemele informatice, bazate pe date colectate atât de la persoanele supuse unui control medical de rutină, cât și de la cele care au suportat deja un AVC. Astfel, în strânsă colaborare cu specialiștii de la Clinica de neurologie și neurochirurgie a Institutului de Medicină Urgentă, a fost elaborat sistemul informatic *StrokeMD.*

Ca parte integrantă a acestui program, a fost pusă baza unei colaborări bilaterale cu colegii din Austria, prin intermediul Fundației Americano-Austriece, Open Medical Institute și a Clinicii de neurologie din Salzburg. Astfel, Clinica de neurologie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău a participat în proiectul comun internațional de prevenție primară a AVC, care a inclus încă trei țări: Armenia, Georgia și Austria.

În această monografie sunt abordate aspectele epidemiologice ale accidentului vascular cerebral și ale factorilor de risc cerebrovasculari la nivel mondial și în Republica Moldova, specificul și diversitatea acestora în populația sănătoasă a țării noastre (rezultate obținute în urma screeningului populațional), precum și particularitățile factorilor de risc la pacienții care au suportat deja un AVC. Un capitol aparte este dedicat descrierii sindromului metabolic ca factor de risc pentru AVC, precum și a impactului acestuia asupra evoluției maladiei. De asemenea, sunt abordate particularitățile socioigienice ale factorilor de risc în geneza AVC și importanța sistemelor informatice ca instrumente pentru prevenirea acestei nosologii. Colectivul de autori posedă o vastă experiență de lucru în cadrul proiectelor naționale sau internaționale ce vizează diverse aspecte ale problemei AVC și ale prevenirii acestuia.

Monografia este destinată medicilor-neurologi, endocrinologi, medicilor de familie și publicului larg pentru o mai bună cunoaștere și conștientizare a imperativului global și a problemei naționale care este accidentul vascular cerebral.

LISTA ABREVIERILOR

ACC – artera carotidă comună

ACI – artera carotidă internă

ACON – anticoagulant oral neantagonist al vitaminei K

AHA – Societatea Americană a Inimii

AINS – antiinflamator nesteroidian

AIT – atac ischemic tranzitoriu

APVP – ani potențiali de viață pierduți

ARIC – Atherosclerosis risk in Communities Study

ATP – Adult Treatment Panel

AVC – accident vascular cerebral

AVK – antagonist al vitaminei K

BCV – boli cardiovasculare

BNS – Biroul Național de Statistică

CA – circumferință abdominală

CHA2DS2-VASc – insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta ≥75 ani (dublu), diabet, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârsta 65–74 ani şi sexul (feminin)

CIM – complexul intima–media

CNMS – Centrul Național de Management în Sănătate

CPI – cardiopatie ischemică

DALYs – disability-adjusted life years

DS – deviația standard

ECG – electrocardiogramă

ECST – Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis

EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance

ESC – Societatea Europeană de Cardiologie

FA – fibrilație atrială

GBD – Global Burden of Disease

HAS-BLED – hipertensiune, funcție hepatică/renală anormală (câte 1 punct fiecare), accident vascular cerebral, istoric de sângerare sau predispoziție pentru sângerare, INR labil, vârstnici (>65 ani), consum de medicamente/alcool (câte 1 punct fiecare)

HbA1c – hemoglobina glicozilată

HDL – lipoproteine cu densitate înaltă

HIC – hemoragie intracerebrală

HSA – hemoragie subarahnoidiană

HTA – hipertensiune arterială

HVS – hipertrofia ventriculului stâng

IDF – International Diabetes Federation

IECA – inhibitorii enzimei de conversie

IÎ – indice de încredere

IM – infarct miocardic

IMC – indicele masei corporale

INR – International Normalized Ratio

IRM – imagistica prin rezonanță magnetică

LDL – lipoproteine cu densitate joasă

NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NCEP – National Cholesterol Education Program

NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute

NTpro-BNP – N-terminal pro b-type brain natriuretic peptide

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

OR – Oddis ratio

PCR – proteina C reactivă

PYLL – potential years life lost

QALY – ani de viață corectați după calitate (quality-adjusted life years)

RFG – rata filtrării glomerulare

RM – Republica Moldova

RR – risc relativ

rt-PA – activator tisular recombinant al plasminogenului

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation

SM – sind rom metabolic

TA – tensiune arterială

TC – tomografie computerizată

UE – Uniunea Europeană

VAM – vârstă aptă de muncă

Stanislav Groppa, academician, prof. univ., dr. hab. șt. med.;
Mihail Ciocanu, dr. hab. șt. med;
Eremei Zota, dr. șt. med.;
Alexandru Gasnaș, dr. șt. med.;
Natalia Ciobanu, cercetător științific;
Daniela Efremova, cercetător științific.

CAPITOLUL 1

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL: EPIDEMIOLOGIE, FACTORI DE RISC, ACTUALITĂȚI ÎN DOMENIUL PROFILAXIEI PRIMARE ȘI CELEI SECUNDARE

1.1. Aspecte epidemiologice ale accidentului vascular cerebral la nivel mondial şi în populaţia Republicii Moldova

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a doua cauză de deces la nivel mondial și o cauză frecventă de handicap pentru adulți. Majoritatea cazurilor de AVC se dezvoltă la persoanele aflate la o vârstă aptă de muncă și aproximativ o treime din pacienți decedează în primul an de la debutul afecțiunii. Totodată, o treime din persoanele care supraviețuiesc accidentului vascular cerebral rămân cu un handicap motor sau cognitiv pe termen lung. Astfel, consecințele unui AVC pot include: afazia, dizabilitatea fizică, pierderea abilităților cognitive și de comunicare, depresia și alte probleme de sănătate mintală.

Un șir de studii prospective arată că această afecțiune este în continuă creștere atât ca incidență, cât și ca prevalență și se estimează că spre anul 2030 incidența AVC va crește până la aproximativ 65% (*figurile 1.1, 1.2*), iar în 2010, la nivel mondial, prevalența constituia 33 milioane, dintre care 16,9 milioane dezvoltau pentru prima dată un AVC [1, 2].

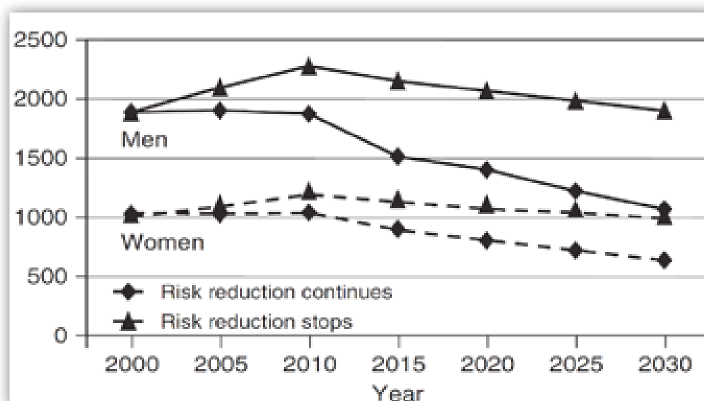


Figura 1.1. Număr anual estimat de AVC în Finlanda, în perioada 2000–2030, la bărbați (linii continue) și la femei (linii întrerupte), cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani, calculat după două scenarii diferite: (1) reducerea riscului va continua după modelul anilor 1983–1997 sau (2) reducerea riscului se va opri la nivelul anului 2000. (Preluată de la Sivenius J. et al. *International Journal of Stroke*, 2009)

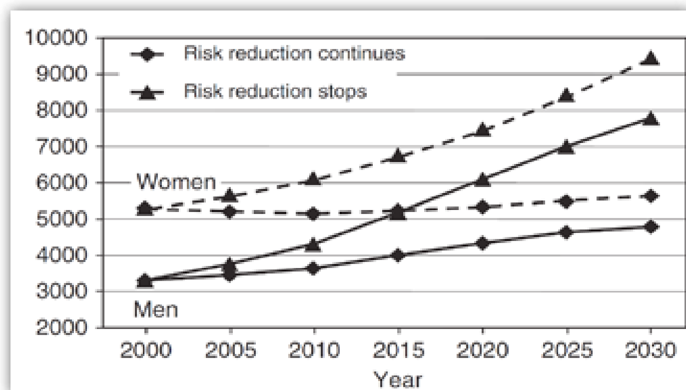


Figura 1.2. Număr anual estimat de AVC în Finlanda, în anii 2000–2030, la bărbați (linii continue) și la femei (linii întrerupte), cu vârste cuprinse între 65 și 99 de ani, calculat după două scenarii diferite: (1) reducerea riscului va continua după modelul anilor 1983–1997 sau (2) reducerea riscului se va opri la nivelul anului 2000. (Preluată de la Sivenius J. et al. *International Journal of Stroke*, 2009)

Pe lângă impactul fizic, cognitiv și psihologic, AVC reprezintă o povară financiară majoră atât pentru pacienți și familiile acestora, cât și pentru întreg sistemul de sănătate și societatea în ansamblu, iar costurile pentru fiecare caz de AVC vor crește semnificativ până în anul 2030 (*figura 1.3*). În fiecare an, în SUA mai mult de 690.000 persoane suferă un accident vascular cerebral, dintre care la aproximativ 200.000 sunt AVC repetate [3, 4].

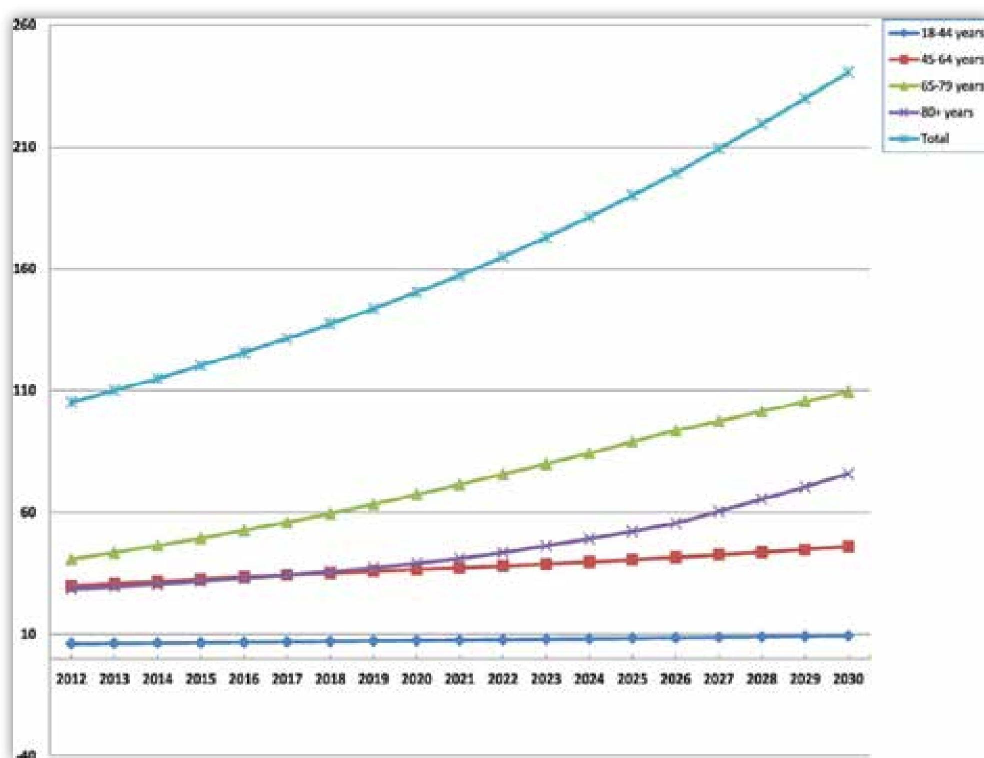


Figura 1.3. Costurile medicale estimate pentru anii 2010-2030 (în miliarde dolari) în SUA (Preluată de la Bruce Ovbiagele. *Stroke*, 2013)

Experții Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) declară în mod repetat că până în anul 2030 accidentele vasculare cerebrale vor deveni principala cauză de mortalitate globală. În țările europene, rata mortalității din această cauză este de 300 pacienți/100.000 locuitori. În SUA, aproximativ 795.000 persoane suferă un

nou AVC sau un accident ischemic tranzitoriu (AIT). Aceasta înseamnă că un accident vascular cerebral apare în medie la fiecare 40 de secunde. AVC este a doua cauză de deces și duce la moartea a aproximativ 129.000 oameni pe an. În medie, la fiecare patru minute cineva moare de un accident vascular cerebral (*figura 1.4*).

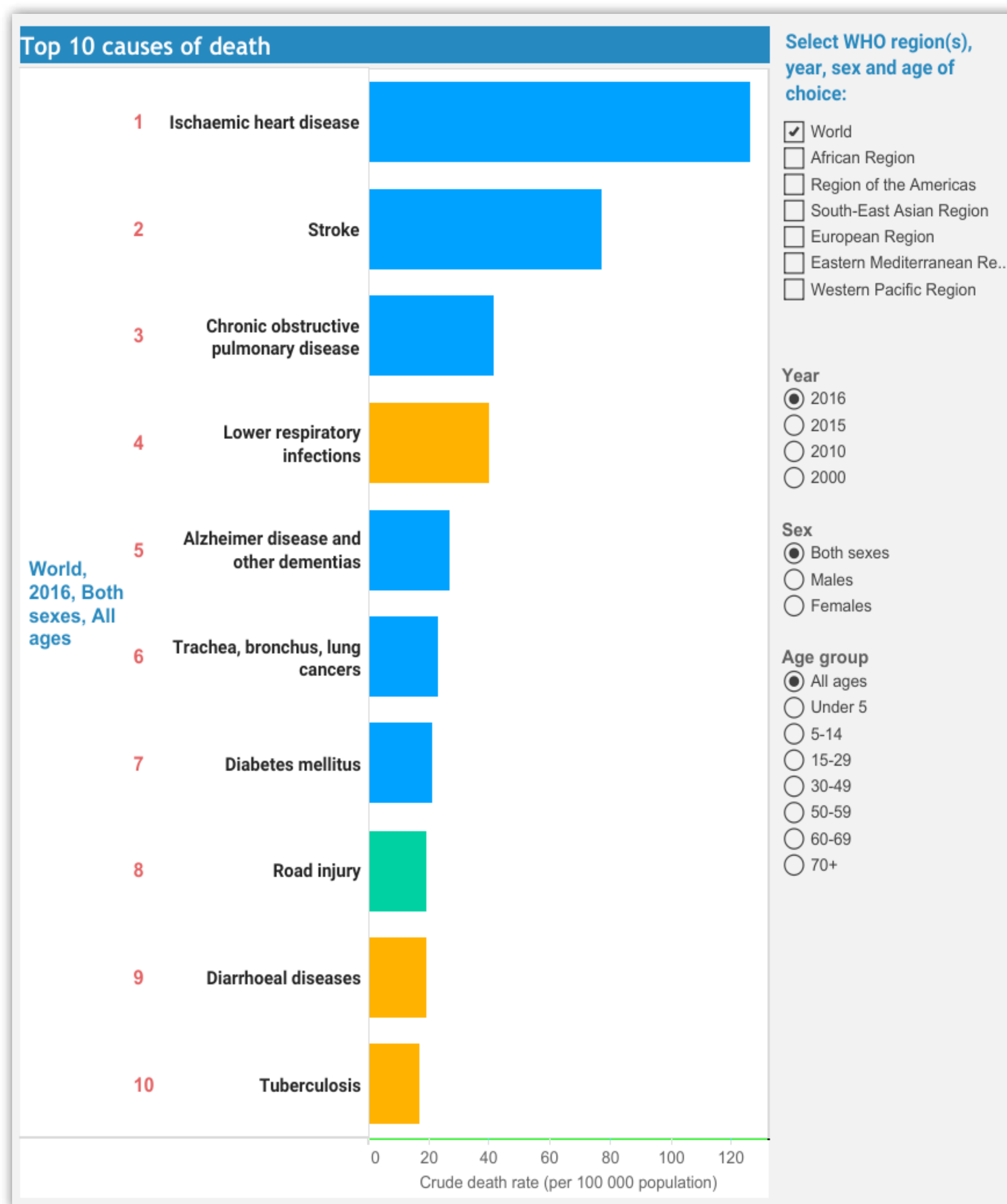


Figura 1.4. Numărul de decese (la 100.000 populație) pe grupe de maladii, OMS (2018)

Republica Moldova (RM) se află în topul celor 10 țări din lume în ceea ce privește incidența accidentului vascular cerebral. Mortalitatea prin AVC este de trei-patru ori mai mare în țara noastră decât în statele Uniunii Europene. Aceste statistici negative nu țin doar de nivelul economic al țării, ci și de sistemul sanitar

în general, în care nu se acordă suficientă atenție acestor pacienți și nu se pune accent pe prevenția primară și cea secundară.

În populația adultă din Moldova, AVC este cauza principală de handicap, a doua cauză de apariție a demenței și cel mai frecvent motiv de epilepsie la vârstnici, precum și o cauză frecventă de depresie, iar 13% din pacienții cu AVC sunt de vârstă aptă de muncă. Aceste date sugerează că această afecțiune constituie o reală problemă de sănătate, nu numai prin rata ridicată a mortalității, ci și prin consecințele asupra performanțelor motorii și cognitive ale supraviețuitorilor, sechelele AVC având efecte catastrofale asupra calității vieții bolnavului și a familiei acestuia.

La nivel global, rata incidenței AVC constituie 5-6 cazuri la 1000 populație, iar letalitatea – 50%, dintre care 17-34% sucombă în primele 30 de zile. Aproximativ 31% de pacienți cu AVC decedează în decursul primului an. Incidența AVC la bărbați este cu 19% mai mare decât la femei. Numai 20% din persoanele ce au suportat un AVC se vor întoarce la activitatea lor profesională. Este de menționat că o treime din victime sunt persoane socialmente active. În R. Moldova, 63% din pacienții cu AVC sunt la o vârstă aptă de muncă, iar AVC rămâne a fi cauza majoră a dizabilității la populația adultă.

În statele dezvoltate economic, în ultimele patru decenii se constată o reducere cu 40% a mortalității pacienților cu AVC. Totodată, în țările în curs de dezvoltare, inclusiv în Moldova, în ultimii ani a avut loc o creștere a numărului de decese provocate de această afecțiune. În țara noastră, accidentul vascular cerebral se dezvoltă anual la mai mult de 12.000 oameni, dintre care aproximativ 35% decedează în perioada acută a bolii. Incidența AVC este de 20-33 de cazuri la 10.000 populație pe an.

Conform Centrului Național de Management în Sănătate, în Republica Moldova, pe parcursul anilor 2000-2017, s-a observat o creștere a incidenței și a prevalenței bolilor cerebrovasculare, raportate la 10.000 de locuitori, cu o scădere în ultimii cinci ani de referință [5]. Astfel, incidența s-a majorat de la 20 de cazuri în anul 2000 la 33 de cazuri în 2011-2012, cu o ulterioară scădere la 24,5 cazuri în 2017 (*figura 1.5*).

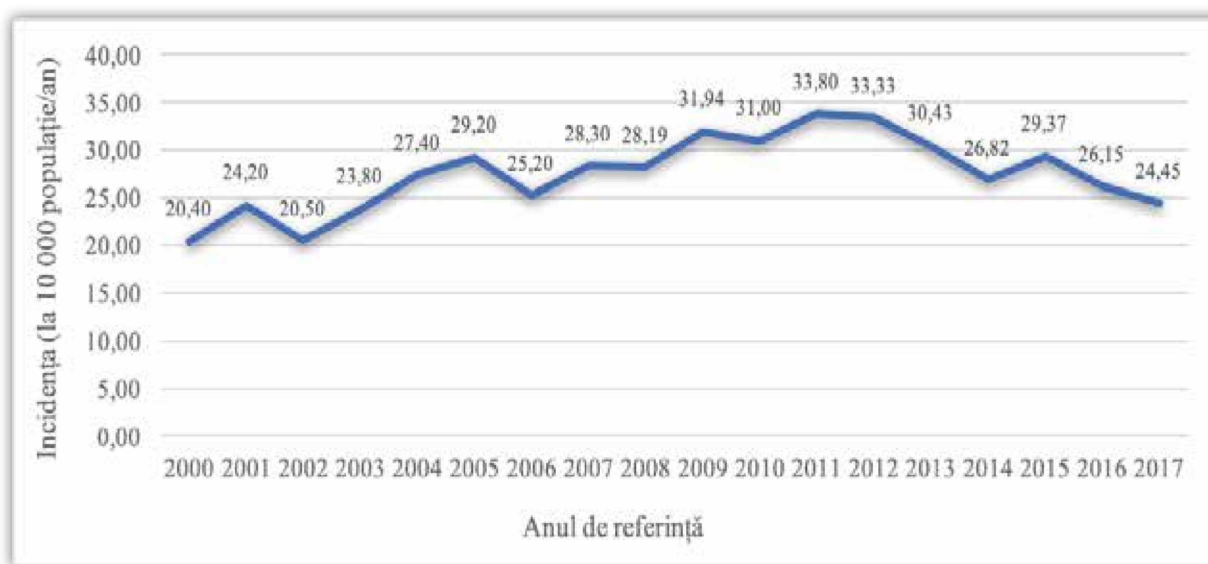


Figura 1.5. Incidența bolilor cerebrovasculare la 10.000 populație/an în Republica Moldova (2000-2017)

În ceea ce privește numărul total de cazuri/an (prevalența), acesta s-a majorat de la 67 cazuri la 10.000 populație/an în 2000 până la 221,31 în 2017 (*figura 1.6*).

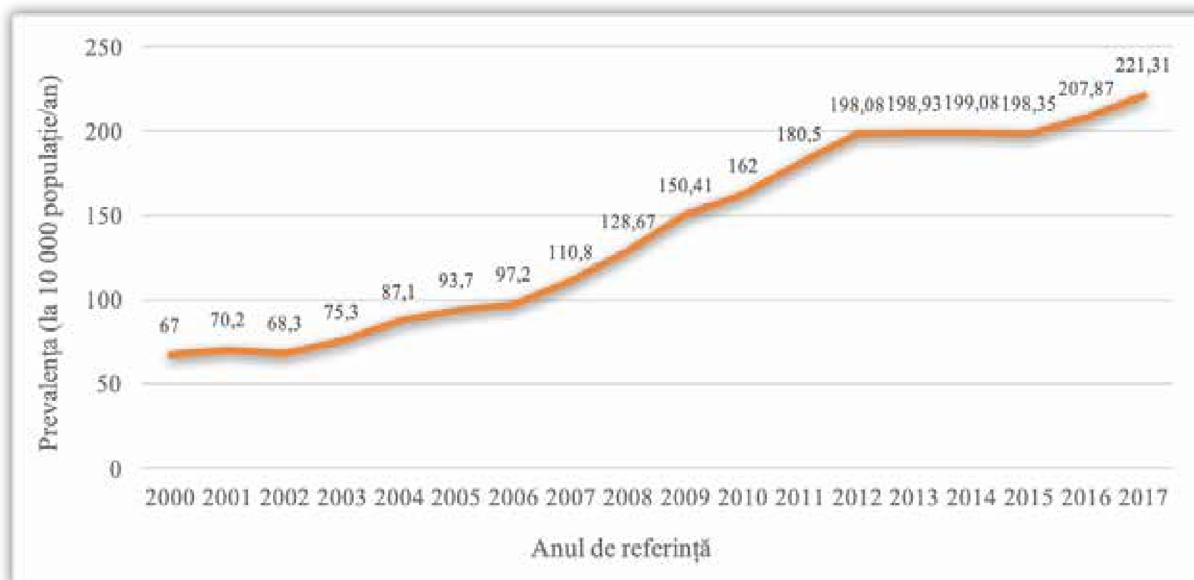


Figura 1.6. Prevalența bolilor cerebrovasculare la 10.000 populație/an în Republica Moldova (2000-2017)

În ceea ce privește mortalitatea prin boli cerebrovasculare în Moldova, în ultimii trei ani aceasta ocupă locul doi, pe primul loc plasându-se cardiopatia ischemică acută și cea cronică, iar pe locul trei – patologia oncologică (*figura 1.7*)

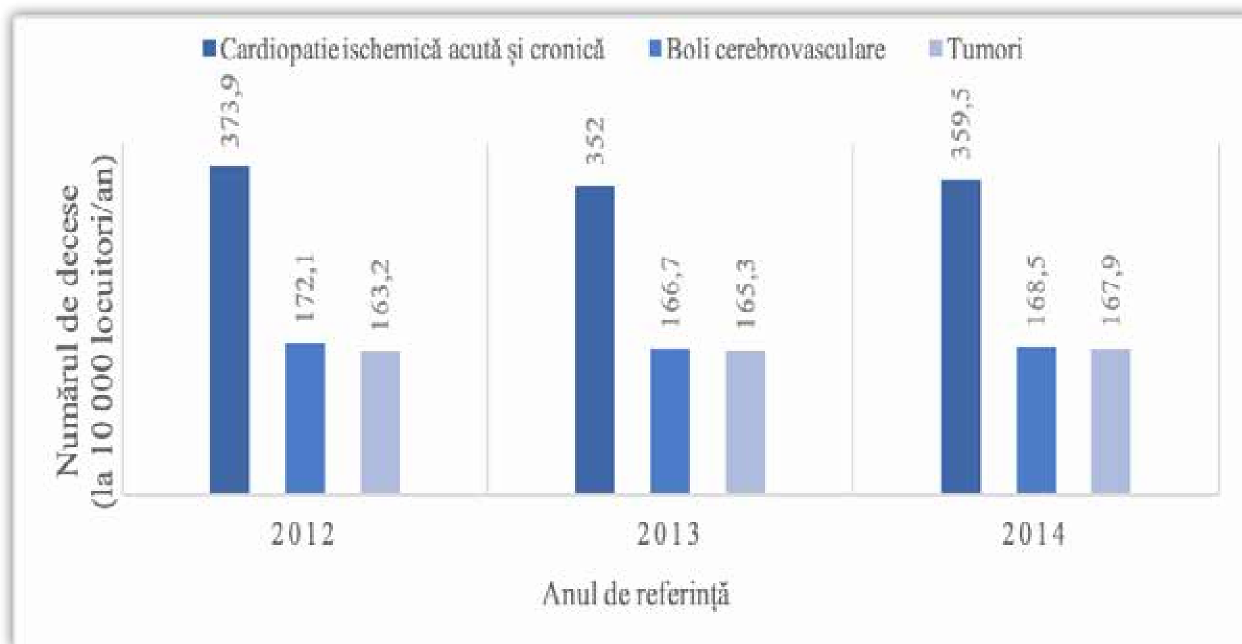


Figura 1.7. Structura mortalității în Republica Moldova, raportată la 10.000 populație/an (2012-2014)

Regiunile Republicii Moldova cu cele mai înalte rate de mortalitate provocată de AVC la 10.000 populație pentru anul 2011 sunt Florești (357,6), Taraclia (355,6), Râșcani (301,1), Briceni (288,2) și Ocnița (284,3), date prezentate în figura 1.8.

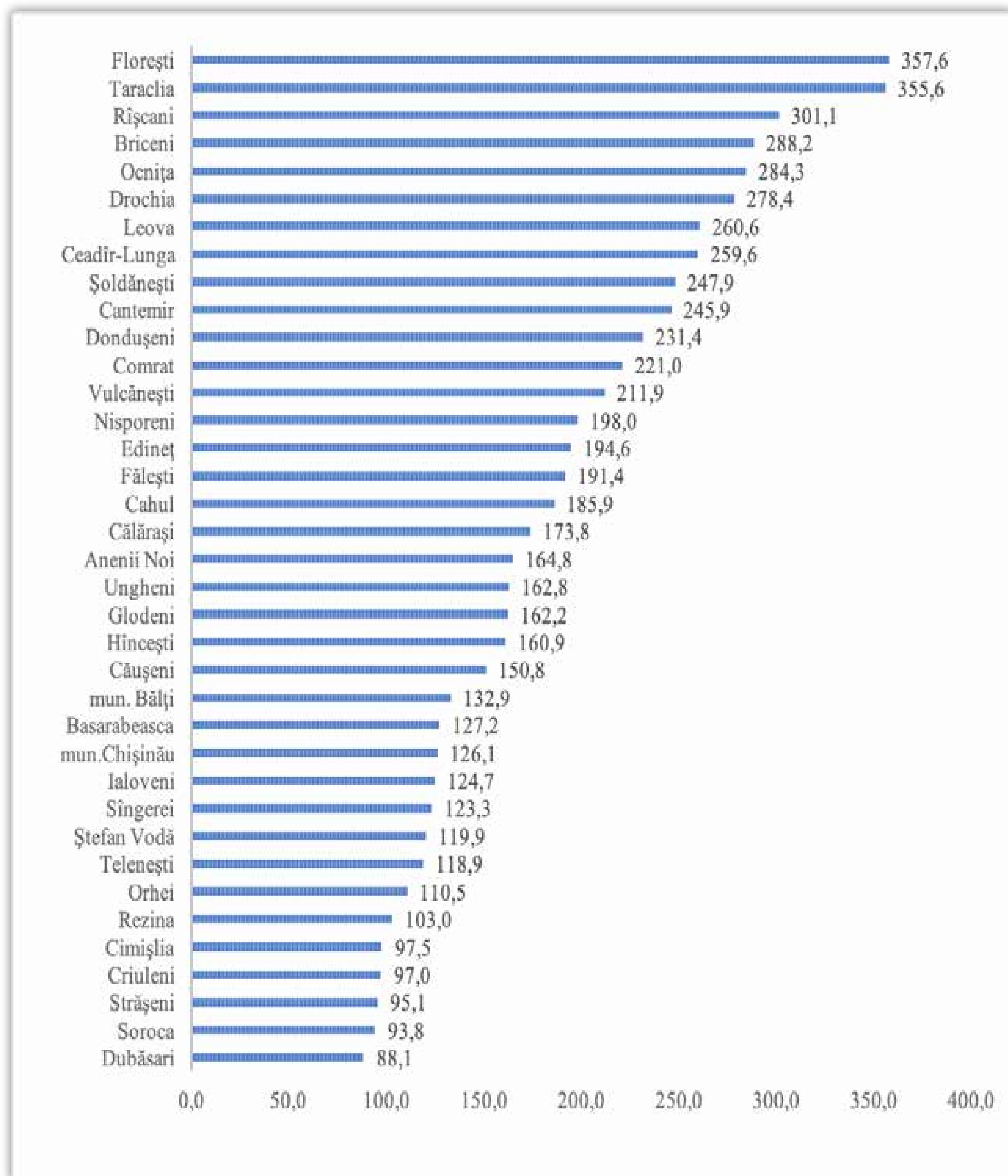


Figura 1.8. Rata mortalității prin boli cerebrovasculare în diferite regiuni ale Republicii Moldova, raportată la 10.000 populație, anul 2011

De asemenea, AVC reprezintă cea mai frecventă cauză de dizabilitate în lume, această situație fiind caracteristică și pentru Republica Moldova. Astfel, în perioada 2012-2014, bolile cerebrovasculare au

ocupat primul loc în structura dizabilității, fiind urmate de cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială și cardiopatia reumatismală cronică (*figura 1.9*).

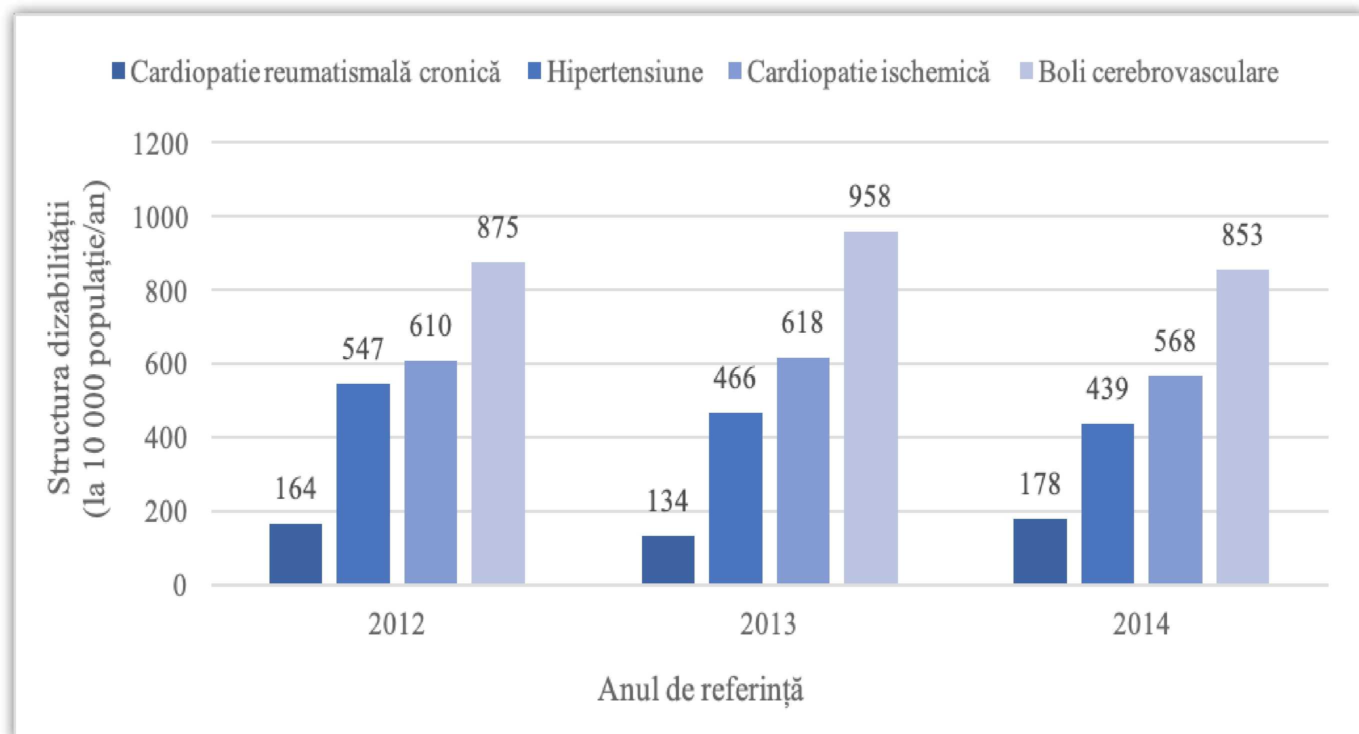


Figura 1.9. Structura dizabilității în rândul populației Republicii Moldova, raportată la 10.000 populație/an

Totodată, este îngrijorător faptul că analiza dizabilității provocate de bolile cerebrovasculare în raport cu capacitatea de muncă a demonstrat că, în perioada 2012-2013, aceste boli au afectat preponderent persoane apte de muncă (*tabelul 1.1*).

Tabelul 1.1. Repartizarea persoanelor cu dizabilitate primară conform gradului de dizabilitate în Republica Moldova, perioada 2014-2018

Anul	2014	2015	2016	2017	2018
Total persoane	**13.787**	**12.784**	**12.605**	**11.568**	**9588**
Inclusiv:					
Dizabilitate severă	2504	2285	2384	2207	1709
Dizabilitate accentuată	7448	6656	6412	5619	4573
Dizabilitate medie	3835	3843	3809	3742	3306
În % față de total persoane cu dizabilitate primară	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**
Dizabilitate severă	18,2	17,9	18,9	19,1	17,8
Dizabilitate accentuată	54,0	52,1	50,9	48,6	47,7

Dizabilitate medie	27,8	30,1	30,2	32,3	34,5
Inclusiv adulți (≥18 ani)	**12.254**	**11.204**	**10.944**	**10.168**	**8350**
Inclusiv:					
Dizabilitate severă	1900	1702	1775	1720	1238
Dizabilitate accentuată	6795	5959	5695	5041	4072
Dizabilitate medie	3559	3543	3474	3407	3040
Inclusiv copii (0-17 ani)	**1533**	**1580**	**1661**	**1400**	**1238**
Inclusiv:					
Dizabilitate severă	604	583	609	487	471
Dizabilitate accentuată	653	697	717	578	501
Dizabilitate medie	276	300	335	335	266

Conform analizei structurii dizabilității primare după grade și forme de boală, în anul 2018, în Moldova pe primul loc s-au situat pacienții cu patologie oncologică, iar pe locul doi – cei cu patologii ale aparatului circulator (*tabelul 1.2*).

Tabelul 1.2. Structura dizabilității primare după grade și forme de boală în Republica Moldova, anul 2018

Formele de boală	Grad sever	Grad accentuat	Grad mediu
Total, %	**100,0**	**100,0**	**100,0**
Inclusiv:			
Tumori	33,5	19,7	9,0
Boli ale aparatului circulator	14,9	19,1	17,1
Maladii ale sistemului nervos	10,3	9,3	11,2
Tulburări mentale și de comportament	9,2	6,9	7,5
Boli ale aparatului digestiv	3,9	5,0	5,5
Maladii endocrine și de nutriție	3,8	7,0	9,2
Boli ale sistemului osteoarticular	1,6	10,2	18,1
Leziuni traumatice	4,3	5,4	6,1
Alte maladii	18,5	17,4	16,3

Studiul distribuției persoanelor cu dizabilitate primară după maladii și grupe de vârstă a constatat faptul că în anul 2018, în Republica Moldova, în grupa de vârstă 0-17 ani predomină malformațiile congenitale, deformațiile și anomaliile cromozomiale (26,2%), tulburările mentale și de comportament (25,3%), urmate de bolile sistemului nervos (12,3%). În grupa de vârstă 18-29 de ani se atestă, pe lângă patologiile din grupa

precedentă, dizabilitățile cauzate de tumori (14,4%). În grupa de 30-39 de ani se mai adaugă dizabilitățile din cauza tuberculozei (10,5%), iar bolile aparatului circulator predomină la persoanele cu vârsta mai mare de 50 de ani (25,8%), datele fiind prezentate în tabelul 1.3.

Tabelul 1.3. Distribuția persoanelor cu dizabilitate primară după maladii și grupe de vârstă, anul 2018

Vârsta	0-17 ani	18-29 ani	30-39 ani	40-49 ani	≥50 ani
Total persoane cu dizabilitate primară, %	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**
Inclusiv pe principalele grupe de maladii:					
Tuberculoză	0,2	7,3	10,5	6,3	2,7
Tumori	5,3	14,4	22,1	21,3	20,4
Boli endocrine, de nutriție și metabolism	6,1	8,3	5,8	7,4	7,6
Tulburări mentale și de comportament	25,3	15,9	8,3	5,4	2,9
Boli ale sistemului nervos	12,3	11,5	10,3	10,7	9,3
Boli ale ochiului și anexelor sale	2,7	6,3	4,7	3,2	3,9
Maladii ale aparatului circulator	0,7	2,9	9,8	15,0	25,8
Boli ale aparatului respirator	3,1	1,5	1,2	1,9	2,1
Maladii ale aparatului digestiv	1,3	2,5	4,2	5,8	6,0
Boli ale sistemului osteoarticular, ale mușchilor și țesutului conjunctiv	4,7	7,7	10,7	13,9	12,6
Leziuni traumatice	3,3	10,6	8,4	5,8	4,7
Boli ale aparatului genitourinar	2,9	1,9	1,4	1,2	0,9
Malformații congenitale, deformații și anomalii cromozomiale	26,2	6,9	0,9	0,7	0,2
Alte maladii	5,9	2,3	1,7	1,4	0,9

Accidentul vascular cerebral repetat crește rata dizabilității și a mortalității, prin urmare AVC recurent reprezintă o problemă importantă pentru sistemul medical, economia țării și pentru societate în întregime. Riscul anual de AVC repetat după un AVC ischemic sau un AIT constituie 3-4%. De asemenea, este important de menționat ca riscul de AVC recurent crește în timp, astfel se observă că după 30 de zile de la un AIT, riscul de apariție a unui AVC repetat este de 4-8%, iar după cinci ani, acest risc alcătuiește 3-10%. Totodată, riscul de recurență după un AVC este mai mare decât după un AIT, dar în ambele cazuri acesta crește în timp (*tabelul 1.4*) [6].

Tabelul 1.4. Riscul cumulativ de accident vascular cerebral

Durata	Post AIT (%)	Post AVC ischemic (%)
30 de zile	4-8	3-10
1 an	12-13	5-14
5 ani	24-29	25-40

Conform datelor epidemiologice și studiilor prospective, impactul AVC asupra sănătății publice este în continuă creștere, fapt explicat inclusiv de îmbătrânirea populației, de majorarea numărului de supraviețuitori după AVC și infarctul miocardic (IM), de cumularea factorilor de risc pentru apariția unor evenimente vasculare noi.

Strategiile moderne ce permit reducerea mortalității și a handicapului în faza acută a AVC ischemic la moment se reduc la administrarea aspirinei și a activatorului tisular al plasminogenului (rt-PA), precum și la organizarea unităților de accidente vasculare cerebrale, de care ar beneficia pacienții cu AVC ischemic și/sau hemoragic. Însă, cu părere de rău, impactul strategiilor date rămâne a fi minimal la nivel național.

Deși în ultimele decenii au fost obținute succese remarcabile în tratamentul și reabilitarea pacienților cu AVC în faza acută, totuși niciun tratament nu poate fi la fel de eficient ca prevenția acestei afecțiuni. Managementul factorilor de risc poate conduce la schimbarea semnificativă a incidenței și a prevalenței AVC, cu ulterioara elaborare a strategiilor de prevenire a acestei maladii.

1.2. Factorii de risc implicaţi în apariţia accidentului vascular cerebral ischemic. Corelarea datelor internaţionale cu datele actuale din Republica Moldova

Prea mulți cetățeni ai R. Moldova nu sunt conștienți de factorii lor de risc pentru bolile cerebrovasculare, cum ar fi accidentul vascular cerebral, și cele cardiovasculare și nu sunt capabili să aprecieze propriul risc. De asemenea, în cadrul sistemului de sănătate din Republica Moldova, în prezent nu există un sistem integrat de detectare, evaluare sau gestionare a riscurilor de boli vasculare și conexe.

În aceste condiții, este necesară o abordare coordonată pentru a crește gradul de conștientizare a riscului vascular și a bolilor asociate acestuia, pentru a oferi o evaluare de înaltă calitate a riscului individual și pentru a indica intervențiile adecvate pentru gestionarea lui. Se cere un angajament interdisciplinar, care să sprijine informarea cetățenilor în scopul îmbunătățirii abilităților și cunoștințelor lor în materie de sănătate, pentru sporirea capacității de autogestiune și reducerea activă a riscului pentru dezvoltarea bolilor vasculare.

Deoarece cuprind aceiași factori de risc, cauze care stau la bază și mecanisme patogenetice, accidentul vascular cerebral, bolile cardiace și cele vasculare se dezvoltă adesea concomitent cu diabetul și boala cronică renală, iar asocierea lor crește exponențial riscul de îmbolnăvire. Astfel, prevenirea și gestionarea eficientă a uneia dintre aceste afecțiuni pot contribui la reducerea riscului apariției celorlalte maladii asociate.

Mai puțin de un sfert dintre persoanele cu vârsta peste 75 de ani și doar 6% din cele cu vârste cuprinse între 45 și 49 de ani efectuează regulat controale de sănătate. Având în vedere proporția persoanelor supraponderale, obeze și hipertensive, aceste cifre devin alarmante.

Identificarea factorilor de risc și a acțiunilor de modificare a acestora are un rol semnificativ întru reducerea numărului și a incidenței evenimentelor cerebrovasculare, iar absența unui program național care să prevadă o mai bună gestionare a acestora este o lacună considerabilă a sistemului de sănătate al oricărei țări.

Riscul de dezvoltare a unui AVC crește exponențial odată cu vârsta. Dacă în rândul populației tinere AVC se dezvoltă anual doar la 1 din 30.000, la vârsta de 75-84 de ani – la 1 din 45 de persoane. Frecvența acestei afecțiuni în populația de 50-55 de ani sporește de 1,8-2,0 ori la fiecare decadă de vârstă. La 80% din pacienții care au suportat un AVC se atestă un handicap de diferită severitate. Astfel, 60% din pacienți rămân cu tulburări neurologice permanente, ceea ce duce la invaliditate, iar 20% au nevoie de îngrijire continuă la domiciliu.

Studii recente au demonstrat că anume controlul factorilor de risc reduce riscul de apariție a unui AVC primar sau recurent. Astfel, primul pas în profilaxia primară sau secundară este de a identifica cauza AVC sau a AIT. Iar cunoașterea factorilor de risc pentru AVC va permite elaborarea strategiilor de prevenție [7].

Accidentul vascular cerebral reprezintă un complex eterogen de condiții clinice patologice, care include hemoragiile cerebrale (hemoragia intracerebrală – HIC, hemoragia sub arahnoidiană – HSA) și mai multe subtipuri patogene de AVC ischemic. La rândul lor, factorii de risc pentru bolile cerebrovasculare sunt multipli, diferiți și extinși. Ei depind de sexul persoanei, de mediul ei de reședință, de nivelul de cunoștințe, de statutul social, de condițiile de muncă, de instruire, educație etc.

Este posibil de a reduce în mod semnificativ mortalitatea prematură, morbiditatea și invaliditatea prin AVC în Republica Moldova printr-un program de profilaxie primară și secundară, prin înlăturarea factorilor cauzali și a condițiilor primordiale de apariție a acestora [8].

Gradul de conștientizare a populației țării noastre privind combaterea factorilor de risc ai bolilor cardiovasculare (BCV) este nesatisfăcător, iar măsurile necesare pentru depistarea la timp a acestora sunt subutilizate, drept urmare se înregistrează o rată înaltă a complicațiilor vasculare (de exemplu, 180,5 cazuri de AVC la 10.000 populație în 2011) și a evenimentelor ischemice cardiace (278,5 cazuri la 10.000 populație în 2011), care ar putea fi reduse prin aplicarea măsurilor de prevenție primară și secundară.

Studiul *INTERSTROKE* reprezintă cea mai mare cercetare internațională de control al cazurilor de accident vascular cerebral, care a inclus participanți din țările în curs de dezvoltare din Africa, Asia, America și Orientul Mijlociu. Studiul a identificat 10 factori de risc modificabili pentru AVC, a calculat riscul în populație și care este procentul cazurilor de AVC care nu ar apărea dacă factorul de risc ar fi eliminat. Factorii de risc identificați au fost: hipertensiunea, lipsa activității fizice, lipidele anormale, alimentația precară, obezitatea abdominală, factorii psihologici, fumatul curent, cauzele cardiace, consumul abuziv de alcool și diabetul zaharat. Împreună, acești 10 factori au reprezentat aproape 90% din riscul de apariție a accidentului vascular cerebral. Deși au existat variații geografice în ceea ce privește gradul de risc din cauza fiecărui factor din cei zece, direcția generală de asociere a acestor factori cu riscul de apariție a AVC a fost similară, cu excepția dietei din țările din Asia de Sud [9].

Studiul *Global Burden of Disease* a identificat factorii suplimentari de risc ai dezvoltării accidentului vascular cerebral. Aceștia sunt: rata de filtrare glomerulară scăzută, poluarea aerului și expunerea la plumb [10].

Factorii de risc sunt divizați în factori de risc *nemodificabili*, *modificabili* și *potențial modificabili*.

A. **Factorii de risc modificabili** sunt: hipertensiunea arterială (HTA), tabagismul, intoleranța la glucoză/diabetul zaharat, patologia carotidiană, fibrilația atrială sau altă patologie cardiacă, utilizarea ilicită a drogurilor, hipercoagulabilitatea sangvină, sindromul metabolic, anemia falciformă, dislipidemia, alimentarea nesănătoasă, obezitatea, inactivitatea fizică, terapia hormonală post-menopauză etc. [11].

B. **Factori de risc nemodificabili** sunt: vârsta, rasa, sexul, greutatea ponderală mică la naștere și anamneza familială sau personală de AVC sau AIT.

Analizând literatura de specialitate, putem evidenția următorii factori de risc ai dezvoltării accidentului vascular cerebral:

• Hipertensiunea arterială

În cadrul abordării de reducere a riscului de boli cerebrovasculare, a fost sugerată utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale (TA) și a lipidelor, împreună cu folosirea agenților antiplachetari. Mai multe studii randomizate aduc dovezi care susțin această strategie. De exemplu, în studiul *SPRINT* (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), direcționarea tensiunii arteriale sistolice către un prag mai mic de 120 mmHg în comparație cu pragul-standard de 140 mmHg la bolnavii cu risc cardiovascular crescut a redus riscul dezvoltării AVC [12]. Această abordare a micșorat și riscul de deces. În cadrul unei metaanalize a fost demonstrată reducerea riscului de apariție a BCV cu 16% sau, respectiv, 3,1% pentru evenimentele cardiovasculare [13].

PROGRESS este un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al terapiei antihipertensive, efectuat pe 105 pacienți cu istoric de accident vascular cerebral hemoragic sau ischemic, sau AIT. Pacienții au fost tratați cu perindopril inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, cu sau fără adăugarea terapiei diuretice cu preparate tiazidice. Tratamentul a condus la o reducere medie a tensiunii arteriale de 9/4 mmHg și la o micșorare absolută a riscului de 4% în AVC recurente, cu reduceri similare la pacienții cu și fără istoric de hipertensiune arterială [14].

Se recomandă ca hipertensiunea arterială să fie tratată prin modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă individualizată, având ca țintă valori de 120/80 mmHg. Pentru pacienții prehipertensivi (120-139/80-90 mmHg), în caz de asociere a comorbidităților cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, infarctul miocardic, diabetul sau insuficiența renală cronică, este indicată medicația antihipertensivă. Se recomandă administrarea unei singure pastile ce conține o combinație de medicamente, fie întreagă, fie jumătate din doză [15].

În Republica Moldova, morbiditatea prin AVC cu hipertensiune arterială a crescut de la 12.068 cazuri în anul 2000 la 19.052 cazuri în 2006, adică cu 57,9%. Aproape 40% din pacienții cu HTA nu cunosc faptul că suferă de hipertensiune, astfel nu primesc tratament antihipertensiv, ceea ce la rândul său crește riscul de AVC. Din 9196 cazuri noi de AVC, 3986 (43,35%) s-au asociat cu hipertensiunea arterială și

5210 (56,65%) cazuri au fost fără HTA. De asemenea, prevalența și incidența hipertensiunii arteriale pe parcursul anilor 2012-2014 s-a aflat în continuă creștere (*figura 1.10*).

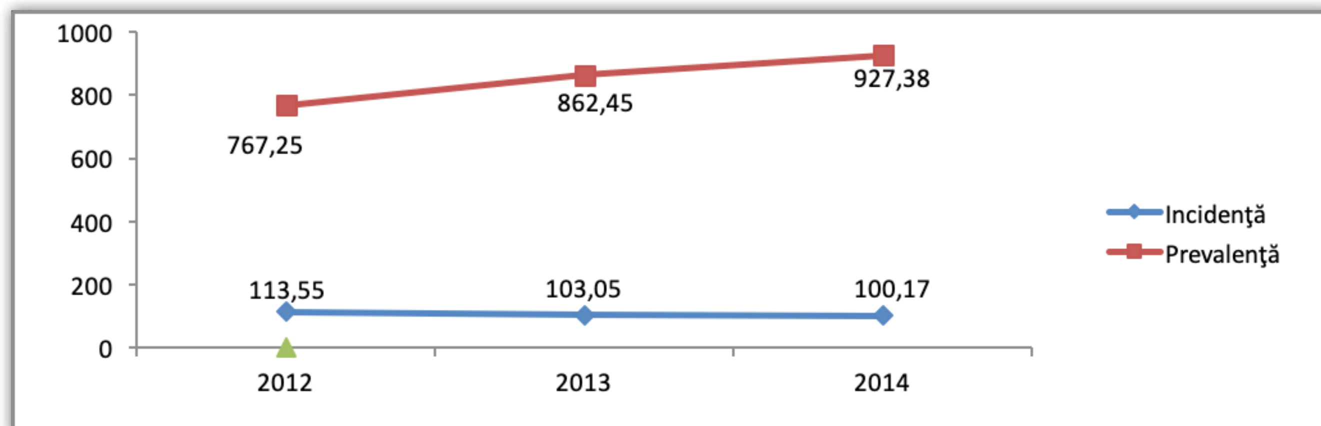


Figura 1.10. Incidența și prevalența hipertensiunii arteriale în Republica Moldova la 10.000 populație, anii 2012-2014

Studiile epidemiologice au demonstrat o legătură continuă, pozitivă, liniară între hipertensiune (atât sistolică, cât și diastolică) și incidența oricărui subtip de AVC ischemic sau hemoragic. Riscul de dezvoltare a afecțiunii se dublează la fiecare majorare a TA diastolice cu 7,5 mmHg. Hipertensiunea arterială izolată sistolică (TA sis. >160 mmHg, TA dias. <90 mmHg) de asemenea este un factor de risc major pentru AVC la vârstnici.

Totodată, studiul incidenței bolilor cerebrovasculare la pacienții cu sau fără hipertensiune arterială raportată la 10.000 populație, în perioada 2012-2014 a atestat o scădere progresivă a incidenței BCV la pacienții fără hipertensiune arterială și o reducere nesemnificativă la cei cu HTA (*tabelul 1.5*).

Tabelul 1.5. Incidența bolilor cerebrovasculare la pacienții cu sau fără hipertensiune arterială, la 10.000 populație (2012-2014)

Incidența BCV	2012	2013	2014
Incidența bolilor cerebrovasculare neasociate cu hipertensiunea arterială	17,62	15,41	11,97
Incidența bolilor cerebrovasculare asociate cu hipertensiunea arterială	15,71	15,02	14,85

Importanța controlului izolat al tensiunii arteriale sistolice la vârstnici a fost demonstrată în mai multe studii randomizate. Astfel, în studiul *SHEP*, incidența generală a AVC a fost redusă cu 36%. Rezultate similare au fost obținute și în studiul *Sys-Eur*: cercetarea a fost oprită atunci când incidența AVC

a fost redusă cu 42% în grupul tratat activ. O metaanaliză a 27 de studii, ce a inclus 136.124 pacienți, a demonstrat că preparatele antihipertensive au un efect benefic durabil, cel mai important efect asupra incidenței AVC fiind consecințele directe ale reducerii tensiunii arteriale.

Toate studiile realizate au demonstrat practic că este necesară atât diagnosticarea timpurie, cât și tratamentul agresiv al hipertensiunii arteriale, deoarece aceasta poate preveni dezvoltarea unui AVC primar în 40-50% cazuri și a unui AVC repetat în 28% cazuri.

Totodată, unele studii au demonstrat că modificarea stilului de viață are un efect direct asupra valorilor tensiunii arteriale, astfel încât reducerea din alimentație a produselor ce conțin mult sodiu, scăderea masei corporale, excluderea alcoolului, exercițiile aerobice, dieta nr. 10 – toate conduc la scăderea atât a tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice.

Este important de știut că fiecare scădere a tensiunii arteriale sistolice cu 2 mmHg este asociată cu reducerea a 7% din mortalitatea provocată de cardiopatia ischemică și a 10% din cea provocată de AVC. Iar dacă până nu demult nu au existat dovezi că reducerea TA după AVC ar micșora și rata noilor evenimente vasculare sau cea a deceselor, o metaanaliză a 10 studii randomizate a confirmat faptul că tratamentul hipertensiunii arteriale scade și riscul apariției unui AVC repetat [16].

- **Dislipidemia**

Dislipidemia este o afecțiune caracterizată prin alterarea metabolismului grăsimilor, evidențiată prin modificarea valorilor colesterolului total, lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) și lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL), ale trigliceridelor, fiind strâns asociată cu ateroscleroza și constituind un factor principal în dezvoltarea bolilor ischemice.

Se recomandă a efectua screeningul dislipidemiei tuturor persoanelor cu vârsta ≥18 ani, cu risc cardiovascular sporit, și obligatoriu tuturor persoanelor cu vârsta ≥40 de ani, cu risc cardiovascular sporit și cu antecedente eredocolaterale agravate, cel puțin o dată la cinci ani, dacă nivelurile colesterolului total și ale colesterolului LDL se află sub 5 mmol/l (~190 mg/dl) și, respectiv, sub 3 mmol/l (~115 mg/dl) [17].

OMS estimează că dislipidemia provoacă mai mult de 4 milioane de decese pe an [18], iar modificarea biomarkerilor lipidici, mai ales a lipoproteinelor cu densitate mică, este o componentă principală a strategiei de reducere a riscului unui AVC repetat.

Majoritatea studiilor observaționale nu au determinat vreo asociere între valoarea colesterolului și riscul de apariție a AVC. Însă este de menționat că trei pătrimi din studii au luat în considerație numai un AVC fatal, neluând în calcul subtipul acestuia. Majoritatea pacienților cu hemoragii cerebrale aveau nivele de colesterol normale sau chiar scăzute, iar hemoragiile cerebrale sunt asociate cel mai frecvent cu un AVC fatal, anume acestea au și influențat, probabil, concluziile expuse.

Studii mai recente au demonstrat un risc înalt de apariție a AVC ischemic în caz de nivele ridicate

ale colesterolului total, LDL, trigliceridelor, sau nivele joase ale HDL. Ateroscleroza se consideră a fi un factor independent în dezvoltarea bolilor cardiovasculare, iar severitatea aterosclerozei carotidiene este strâns legată cu rata apariției unui AVC.

Analiza a 41 de studii ce țin de profilaxia primară și cea secundară, cu o durată medie de patru ani de observare a subiecților luați în cercetare, a constatat o reducere de 16% (OR 0,84) a incidenței AVC, fără micșorarea incidenței AVC-lui fatal (OR 1,09). Cele mai bune rezultate au fost obținute în studiile ce țin de profilaxia secundară (OR 0,80), în studiile care au utilizat tratamentul cu statine (OR 0,77) și în cele cu reducere a nivelului de colesterol total cu 10% (OR 0,77) sau cu 20% (OR 0,75).

În studiile asupra profilaxiei secundare cu administrarea statinelor, 144 de pacienți necesitau un tratament cu o durată de trei ani pentru a evita un AVC. Analiza rezultatelor acestor studii a demonstrat o reducere a mortalității (OR 0,85), a bolilor coronariene fatale (OR 0,79) și o creștere nesemnificativă de 9% a riscului de AVC fatal. Aceste rezultate ar putea fi explicate prin faptul că majoritatea studiilor luau în considerare ambele subtipuri de AVC – cel ischemic și cel hemoragic. Totodată, cunoaștem că AVC hemoragic are o rată de mortalitate mai mare și este asociat cu nivele mai joase de colesterol total.

Și totuși, chiar dacă incidența AVC hemoragic este crescută după tratamentul cu statine, riscul dat este incomparabil cu reducerea semnificativă a evenimentelor vasculare (OR 0,69) și a mortalității generale (OR 0,79). Concluziile principale subliniază că reducerea valorilor colesterolului seric diminuează riscul de AVC la pacienții cu hipercolesterolemie sau cu maladii coronariene. O scădere semnificativă a incidenței AVC poate fi observată numai în studiile cu administrarea statinelor sau în cele privind profilaxia secundară.

Dacă statinele vor fi administrate la 4800 (40%) din pacienții cu AVC/AIT și hipercolesterolemie (>7 mmol/L) într-o populație de 1 mil., rata anuală de AVC se va reduce de la 336 (7%) la 255 (5%) cazuri, o reducere cu 81 (3,4%) din cele 2400 cazuri noi de AVC.

Astfel, se recomandă modificarea stilului de viață în asociere cu tratamentul cu o statină pacienților cu risc cardiovascular înalt pentru următorii 10 ani. Pacienților care nu tolerează statinele li se poate recomanda un alt hipolipemiant din grupa fibraților, a sechestranților de acizi biliari, niacină sau ezetimib. Pacienților cu valori înalte de colesterol și de LDL li se recomandă scăderea masei ponderale, sporirea activității fizice, sistarea tabagismului etc. [19].

- **Tabagismul**

Numărul de fumători s-a mărit în întreaga lume de la 721 milioane în 1980 la 967 milioane în 2012 [20]. În studiul sănătății cardiovasculare, fumatul este asociat cu creșterea substanțială a riscului de apariție a AVC la o vârstă tânără [21]. La doi ani după abandonarea fumatului scade riscul de AVC, iar la cinci ani riscul acestei afecțiuni se egalează cu cel al unui nefumător [22].

Efectele fumatului sunt multifactoriale, modificând vasele și hemodinamica. Efectele vasculare ale

fumatului se manifestă prin reducerea elasticității vasculare și creșterea rezistenței peretelui vascular, toate acestea favorizând formarea ateromului. Efectele asupra hemodinamicii constau în majorarea valorilor de fibrinogen și hematocrit, agregarea trombocitelor și reducerea valorilor de HDL.

O metaanaliză a 22 de studii a confirmat că tabagismul dublează riscul de AVC ischemic. Aproximativ 25% din populația adultă este fumătoare activă de țigări, însă datele variază în funcție de țară, vârstă, educație și sex. Riscul relativ de dezvoltare a unui AVC la foștii fumători de asemenea este ușor majorat: 1,34 în *Nurses Health Study* și 1,26 în *Physicians Health Study*. Riscul dat descrește odată cu timpul scurs de la încetarea fumatului.

Aproximativ la 90% din nefumători se vor determina valori serice de nicotină, cauzate de expoziția pasivă la fumul de țigară. Faptul dat explică creșterea riscului relativ de AVC inclusiv la persoanele nefumătoare. După ajustarea datelor în raport de sex, vârstă, tensiune arterială, maladii cardiace și diabet, se observă o creștere de 1,82 ori a riscului de AVC la persoanele nefumătoare sau la ex-fumătorii expuși la fumul de țigară.

Reducerea riscului de dezvoltare a unui AVC are loc rapid după încetarea fumatului, indiferent de vârstă. Astfel, riscul bolilor coronariene descrește cu 50% după un an și devine egal cu cel atestat la nefumători după cinci ani de la abandonarea acestui obicei nociv.

Pentru populația fumătoare, riscul atributiv populațional constituie 18%, pentru foștii fumători – 6%, iar pentru cei expuși la fumul de țigară – 12%. Dacă 3600 de pacienți dintr-o populație de 1 mil. cu AVC/AIT în anamneză care fumează vor stopa fumatul, numărul anual de AVC s-ar putea reduce de la 252 (7%) la 168 (4,7%), iar 84 (3,5%) din cele 2400 cazuri de AVC anuale noi ar putea fi evitate.

Renunțarea la fumat este asociată cu o reducere semnificativă și timpurie a riscului de AVC. Trecerea la fumatul pipei sau a trabucului nu oferă un beneficiu semnificativ, ceea ce dovedește necesitatea renunțării complete la fumat. Astfel, evitarea tabagismului activ și chiar a celui pasiv reprezintă o măsură de profilaxie în AVC. Se practică și măsuri socioeconomice prin majorarea costurilor produselor cu conținut de nicotină și interzicerea fumatului în locuri publice [23].

• Diabetul zaharat

Numărul global al cazurilor de diabet zaharat (DZ) la adulții cu vârsta mai mare de 20 de ani a constituit 171 milioane în anul 2000 [24]. Se anticipează că în 2030, numărul de pacienți bolnavi de diabet zaharat se va mări de două ori din cauza îmbătrânirii populației și a urbanizării [24]. Dereglarea metabolismului glucozei este adesea întâlnită printre pacienții cu boli cerebrovasculare. Aproximativ 28% din pacienți cu AVC ischemic au prediabet, iar 25-45% suferă de DZ. Diabetul zaharat este un factor de risc major în dezvoltarea AVC ischemic, iar la pacienții tineri, riscul acestuia crește de 1,5-3 ori, iar riscul de AVC recurent se dublează [8].

Incidența și prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova, raportate la 10.000 populație, sunt prezentate în figura 1.11.

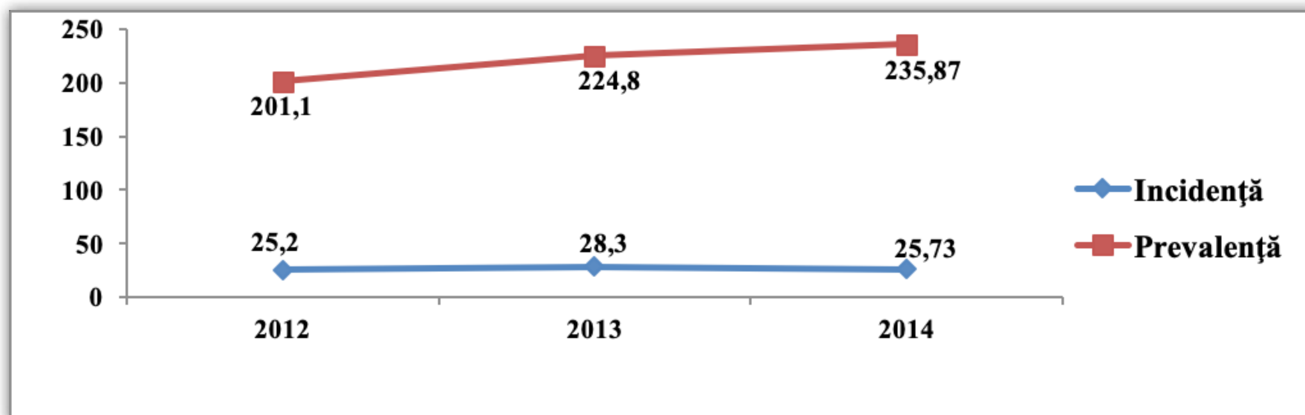


Figura 1.11. Incidența și prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova la 10,000 populație, anii 2012-2014

Prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova pe parcursul anilor 2012-2014 a fost în continuă creștere, iar incidența – ușor în descreștere. Persoanele ce suferă de DZ de tip II au un risc sporit pentru AVC cel puțin din următoarele motive: prevalența înaltă a aterosclerozei, a altor factori de risc independenți, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, hiperlipidemia.

Studiile efectuate au demonstrat o asociere independentă între diabet și riscul de dezvoltare a unui AVC ischemic, riscul relativ variind de la 1,8 până la 6,0. Totodată, tensiunea arterială majorată este comună pentru pacienții cu DZ de tip II, cu o prevalență de 60% și mai mare la adulți, iar pacienții care au suportat un AVC ischemic și concomitent suferă și de diabet zaharat au un risc cu 60% mai mare pentru recurențe [25].

Studiul *SHEP* (Systolic Hypertension in the Elderly Program) a demonstrat o reducere cu 20% a riscului AVC la pacienții diabetici tratați cu preparate antihipertensive [26]. În studiul *HOPE* (Heart Outcomes Prevention Evaluation), substudiul cu includerea pacienților diabetici a raportat o reducere cu 25% a evenimentelor primare combinate (infarct miocardic, AVC sau moarte cardiovasculară) și o reducere cu 33% a riscului AVC. De asemenea s-a menționat o scădere a complicațiilor diabetice (nefropatii, necesitatea dializei) [27].

Controlul strict al glicemiei nu a condus la o reducere semnificativă a ratei AVC nici după nouă ani de observații, terapia intensivă pentru controlul glicemiei în DZ insulinodependent (tip I) reducând doar rata complicațiilor microvasculare, a nefropatiilor, retinopatiilor și polineuropatiilor. Astfel, controlul strict al hipertensiunii arteriale la diabetici este mai eficient în reducerea riscului AVC decât normalizarea glicemiei. Prin urmare, controlul TA la diabetici și tratamentul pacienților diabetici cu risc major cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reduc riscul de AVC.

Se recomandă ca diabetul zaharat să fie tratat prin modificarea stilului de viață și terapie medica-

mentoasă individualizată. Se insistă pe asigurarea suportului educațional și terapeutic, ce îi permite pacientului cu DZ să atingă ținta terapeutică – HbA1c <7% sau chiar <6,5%, conform recomandărilor International Diabetes Federation (IDF); se monitorizează controlul glicemic cu ajutorul HbA1c efectuată la fiecare 3-6 luni, individualizat. În caz de asociere a diabetului zaharat cu hipertensiunea arterială, se recomandă menținerea valorilor TA sub 140/90 mmHg [28]. Atunci când este posibil, tratamentul ar trebui să includă un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei sau un antagonist al receptorilor angiotensinei. Se va evita utilizarea combinației dintre un diuretic tiazidic și un beta-blocator. Utilizarea fibraților în combinație cu o statină nu scade riscul unui eveniment vascular la pacienții diabetici. Nici folosirea aspirinei la pacienții diabetici, dar cu risc scăzut, nu este justificată. Evident că glicemia trebuie verificată cu regularitate [29].

- **Consumul excesiv de alcool**

Între consumul de alcool și un AVC există o relație dependentă de doză. Alcoolicii cronici și adulții tineri cu intoxicații acute cu alcool au un risc crescut pentru ischemii cerebrale. Majoritatea studiilor sugerează că relația dintre cele două poate fi redată sub forma unei curbe în formă de „J", în care cantitățile mici și moderate de alcool au efect protectiv, iar marii băutori au un risc mai mare de AVC, precum și de hipertensiune arterială, fibrilație atrială, cardiomiopatie și diabet zaharat. Efectul protectiv a fost observat la cei care utilizează două porții (1 porție =12 g sau 15 ml de alcool) pe zi, iar cei ce consumă mai mult de cinci porții pe zi sunt supuși unui risc sporit de AVC.

Incidența și prevalența alcoolismului în Republica Moldova, raportate la 10.000 populație, pentru anii 2012-2014 este în creștere. Incidența alcoolismului în 2012 constituia 90,8, iar în 2014 – deja 95,9, iar prevalența acestuia în 2012 era de 1311,3, iar în 2014 – de 1304,9.

- **Inactivitatea fizică**

Lipsa de activitate fizică se consideră un factor de risc pentru bolile cardio- și cerebrovasculare la fel de major ca și tabagismul și hipertensiunea arterială. Studiile epidemiologice sugerează că activitatea fizică moderată este asociată cu reducerea a 10-30% din incidența AVC-ului. Persoanele care fac exerciții fizice regulat au mai puțini factori de risc.

Riscul AVC la cei care practică exercițiile fizice depinde de intensitatea și regularitatea antrenamentelor. Beneficiile sunt evidente chiar și după o activitate moderată sau ușoară, cum ar fi plimbatul. Protecția oferită de activitatea fizică poate fi parțial explicată prin controlul unor factori de risc cum ar fi: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, reducerea activității plachetare și a fibrinogenului plasmatic, creșterea activității activatorului tisular de plasminogen endogen, sporirea concentrației HDL etc. Totuși, efortul fizic excesiv și prea frecvent poate mări rata mortalității cardiace, în special la persoanele cu maladii cardiace în anamneză.

Prin urmare, sunt recomandate antrenamentele moderate, cu o durată de cel puțin 30 de minute în toate zilele săptămânii. Implementarea programului de exerciții trebuie să fie graduală și sub supraveghere medicală, în special la vârstnici. Mișcarea activă, cum ar fi mersul pe jos, bicicleta și utilizarea transportului public, a fost sugerată ca o strategie de creștere a activității fizice.

Într-un studiu efectuat în India, în cohorta celor care merg cu bicicleta la serviciu a fost cu 50% mai mică susceptibilitatea de a dezvolta HTA şi cu 35% mai mică probabilitatea de a dezvolta DZ, ceea ce demonstrează că promovarea călătoriilor active ar putea ajuta la reducerea riscului cardiovascular. Persoanelor sănătoase li se recomandă exerciţii fizice zilnice de intensitate moderată/intensă, cu durata minimă de 40 minute/zi de 3-4 ori pe săptămână [30].

•Obezitatea

Obezitatea, definită prin indicele masei corporale (IMC)>30 kg/m^2, este independent asociată cu riscul de dezvoltare a unui AVC sau a unei maladii cardiovasculare. Deseori, aceasta survine concomitent cu alţi factori de risc, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat şi dislipidemia [31]. În anul 2008, 35% din adulţii cu vârsta >20 de ani erau supraponderali (IMC >25 kg/m^2), iar 10% bărbaţi şi 14% femei erau obezi (IMC >30 kg/m^2) [32].

Obezitatea este diagnosticată de la 18% la 44% din pacienţii care au suportat recent un AIT sau un AVC ischemic [33]. Comparativ cu alte state din Europa, în Republica Moldova, prevalenţa supraponderabilităţii şi a obezităţii este mult mai mică, cele mai mari prevalenţe întâlnindu-se în Rusia, Franţa şi Bulgaria. Obezitatea abdominală este strâns legată cu riscul de AVC, aceasta definindu-se clinic printr-o circumferinţă abdominală >80 cm la femei şi >94 cm la bărbaţi. Riscul relativ (RR) pentru AVC variază în funcţie de indexul IMC şi constă într-un RR de 1,8 pentru IMC = 27-28,9 kg/m^2, un RR de 1,9 pentru IMC = 29-31,9 kg/m^2 şi unul de 2,4 pentru IMC >32 kg/m^2.

Aşadar, persoanelor supraponderale şi obeze li se recomandă reducerea masei ponderale pentru a micşora TA şi riscul de AVC [34].

• Sindromul metabolic

Se recomandă managementul fiecărei componente a sindromului metabolic: modificarea stilului de viaţă şi farmacoterapie. Sunt foarte importante măsurarea şi monitorizarea impactului oricărei intervenţii pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale. Abordarea OMS pentru supraveghere *STEPS* a fost implementată în peste 40 de ţări, implicând diferiţi factori socioeconomici. Metoda oferă opţiuni flexibile pentru evaluarea sarcinii bolilor cronice şi a factorilor de risc ai acestora, folosind indicatori care variază în funcţie de capacitatea tehnică şi financiară a fiecărei ţări. STEPS oferă software pentru analiza datelor, pe lângă datele de bază pentru implementarea programului, şi instrumente pentru măsurarea sarcinii bolilor şi a factorilor de risc [35].

Proiectul OMS *MONICA* este un registru util în procesul de elaborare a politicilor prin furnizarea de informaţii pentru a înţelege necesitatea redirecţionării resurselor umane şi a finanţelor şi pentru determinarea resurselor necesare. Însă limita de vârstă superioară a registrului de 65 de ani reduce oarecum utilitatea pentru accidentele vasculare cerebrale în regiunile în care AVC apar în grupele de vârstă >65 de ani, cum ar fi ţările cu venituri mari [35].

• Fibrilația atrială

Fibrilația atrială (FA) este o problemă globală cu o creștere continuă a incidenței și a prevalenței. O revizuire sistematică a indicilor globali a estimat că în anul 2010 erau circa 33,5 milioane persoane cu FA, iar în fiecare an apar câte 5 milioane de cazuri noi [18, 36].

Incidența și prevalența fibrilației atriale (inclusiv paroxistică) crește cu 38-40%, de aceea există nevoia urgentă pentru diagnosticare rapidă și implementare mai largă a tratamentului modern pentru această afecțiune. Sunt recomandabile anticoagulantele la pacienții cu FA și cu patologie valvulară cardiacă (în special cu proteze de valve), screeningul activ al FA la persoanele cu vârsta >65 de ani prin măsurarea pulsului și ecocardiografie (ECG) [37].

Principala consecință a fibrilației atriale este AVC ischemic. Riscul de AVC la persoanele cu FA poate fi estimat utilizând următoarele scale: CHADS2 și CHA2DS2-VASc. Majoritatea studiilor au demonstrat că terapia anticoagulantă este eficientă în prevenirea unui AVC primar sau a celui repetat asociat cu fibrilație atrială.

Femeile cu vârsta >75 de ani și cu FA au un risc mai mare de trombembolie și o evoluție mai severă a ischemiei cerebrale, comparativ cu bărbații, însoțite de o rată sporită de decese intraspitalicești.

Totodată, este de remarcat faptul că fibrilația atrială paroxistică poate rămânea nediagnosticată. Monitorizarea cardiacă prelungită a pacienților cu accident vascular cerebral considerat „criptogenic" poate dezvălui o fibrilație atrială ocultă la fiecare al cincilea pacient, comparativ cu doar 2% în caz de monitorizare cardiacă de șapte zile. În cazul unui AVC criptogenic ar trebui să fie exclusă prezența fibrilației atriale oculte, în special la subiecți >60 de ani și la cei cu AVC în anamneză [38].

• Alte cauze cardiace

Pe lângă fibrilația atrială, printre cauzele cardiace majore ale accidentului vascular cerebral ischemic se numără bolile cardiace reumatice, valvele protetice și infarctul miocardic anterior. Acești factori combinați sunt asociați cu un risc de 3-49 de ori mai mare de AVC ischemic [39].

În caz de stenoză mitrală și eveniment embolic, sunt indicate anticoagulantele, chiar în prezența ritmului sinusal. Aspirina se indică în bioprotezarea valvei mitrale; de asemenea, în primele trei luni de la bioprotezarea valvei mitrale sau aortice se poate administra warfarină. Warfarina în asociere cu o doză mică de aspirină se poate indica după protezarea valvulară (INR țintă 2-3). De asemenea ea poate fi administrată pacienților cu infarct miocardic, cu supradenivelare de segment ST și cu disfuncție ventriculară stângă, cu tulburări regionale extinse de motricitate ale miocardului [40].

În tratamentul antiagregant în AVC sau AIT de origine necardioembolică, utilizarea agenților antiplachetari este mai sigură decât a anticoagulantelor orale. Se indică folosirea acidului acetilsalicilic (50-325 mg/zi) administrat de sine stătător sau combinațiile acestuia (25 mg) cu dipiridamol (200 mg / 2 ori zi) ca terapie de inițiere după AIT sau AVC. Clopidogrelul, comparativ cu combinația acidului acetilsalicilic cu clopidogrel, poate fi indicată în primele 24 de ore după AVC ischemic minor sau AIT și ulterior timp de 21 de zile [41]

• Ateroscleroza carotidiană extracraniană

Stenoza arterei carotide extracraniene este tratată cel mai eficient prin endarterectomie sau stentare. Există o serie de studii care au comparat cel mai performant management medical în caz de endarterectomie carotidiană (carotid endarterectomy – CEA) la pacienții cu stenoză carotidiană simptomatică. Procesul de CEA în stenoza simptomatică a demonstrat în America de Nord o reducere de 17% a riscului în recurențele accidentului vascular ipsilateral și de 11% în AVC ipsilaterale majore sau fatale [42]. Analiza post-hoc în acest studiu a demonstrat că CEA este mai eficientă dacă e realizată în decurs de două săptămâni de la AVC [43].

Endarterectomia carotidiană profilactică este recomandată pacienților cu un grad sever de stenoză constatată. Este recomandată în stenoza carotidiană ipsilaterală severă (70-90%), dacă riscul de mortalitate și morbiditate perioperatorie este estimat a fi <6%. În stenoza carotidiană ipsilaterală moderată (50-69%), CEA este recomandată în funcție de vârstă, sex, comorbidități și severitatea simptomelor, dacă riscul de mortalitate și morbiditate perioperatorie este <6%. Analiză datelor colectate pentru studiile asupra stenozei carotidiene simptomatice a demonstrat efectele benefice puternice (70%) ale intervențiilor chirurgicale [44].

• Infecțiile

În țările în curs de dezvoltare, printre factorii de risc de accident vascular cerebral se includ infecțiile (de exemplu, tuberculoza, sifilisul, infecția cu HIV, malaria, schistosomiaza, gnatostomiaza, bolile reumatice ale cordului, endocardita infecțioasă, anevrismele micotice), arterita Takayasu, mușcăturile de șarpe, de scorpion [45].

Datele privind recomandarea antibioterapiei ca măsură de profilaxie a AVC ischemic, în baza rezultatelor seropozitive pentru un agent patogen sau o combinație de patogeni, necesită stratificare minuțioasă. Determinarea markerilor inflamatori precum hsCRP, fosfolipaza lipoprotein asociată A2 la pacienții fără boli cardiovasculare poate ajuta la stratificarea riscului de AVC, dar utilitatea lor în practica de rutină nu a fost stabilită [45].

• Regimul alimentar și nutriția

Persoanelor cu hipertensiune arterială li se recomandă scăderea aportului de sodiu și sporirea aportului de potasiu pentru scăderea TA. Limitarea aportului de sare reduce riscul de BCV. Organizația Mondială a Sănătății recomandă restricționarea aportului zilnic de sare la <5 grame. Se recomandă dieta *DASH* (Dietary Approches to Stop Hypertension – tratarea hipertensiunii prin alimentație) ce conține multe fructe și legume, bogată în grăsimi nesaturate și limitată în grăsimi saturate. De asemenea, este recomandată dieta *mediteraneană* suplimentată cu nuci, care și-a dovedit eficiența în bolile cardiovasculare și accidentul vascular cerebral, scăzând riscul acestuia cu aproximativ 30% pe o perioadă de cinci ani. Adică este vorba de o dietă ce recomandă un aport sporit de nutrimenți pe bază de plante și aport scăzut de sare, de grăsimi saturate, zaharuri simple [46].

• Deprinderi nocive

Se recomandă nu mai mult decât două porții de alcool pe zi pentru bărbați și 1 pentru femeile negravide, ceea ce ar reduce riscul dezvoltării AVC ischemic. Diminuarea sau renunțarea la abuzul de alcool, precum și debarasarea de fumat vor duce la scăderea riscului de AVC.

În cazul în care pacientul are probleme de adicție (în special cocaină, amfetamine), se recomandă un tratament specializat [32].

1.3. Actualităţi în domeniul dereglărilor metabolice ca factori de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic

Sindromul metabolic (SM) este cunoscut drept un factor de risc independent de boală vasculară și accident vascular cerebral. Se estimează că SM va determina o creștere de 2-3 ori a riscului de dezvoltare a bolilor vasculare în următorii 5-10 ani [47]. Totodată, pacienții cu SM au un risc de 2-4 ori mai mare de AVC, de 3-4 ori mai mare de infarct miocardic și de 2 ori mai mare de a deceda de un astfel de eveniment, comparativ cu cei fără SM. Prevalența SM la nivel mondial variază de la 10% până la 84%, în funcție de regiune, de mediu urban sau rural, de compoziția populației studiate, precum și de definiția sindromului utilizată. Se estimează că în SUA există aproximativ 55 milioane de cazuri, sau unul din trei adulți suferă de SM. În funcție de vârstă, se raportează că maximul prevalenței se întâlnește la vârsta de 50-70 de ani pentru bărbați și de 60-80 de ani pentru femei. Deci SM reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, dar cel mai îngrijorător e faptul că prevalența este în creștere. Federația Internațională de Diabet (IDF) estimează că un sfert din populația adultă a lumii suferă de SM [47, 48].

Nu în zadar în ultima perioadă s-a observat o creștere a interesului pentru sindromul metabolic, acesta fiind o constelație de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară, în general, și cea cerebrovasculară, în particular. Gruparea diferitor anomalii metabolice, ca HTA, hiperglicemia și hiperuricemia, a fost observată la unii pacienți încă în anul 1923. În anul 1988, G. Reaven a propus termenul „sindromul X" pentru acest conglomerat de anomalii metabolice, inclusiv intoleranța la glucoză, HTA, dislipidemie, iar rezistența la insulină fiind problema fiziopatologică de bază [49, 50]. În definiția lui Reaven nu a fost inclusă obezitatea. În 1989, Kaplan l-a redenumit „cvartetul morții", apoi a inventat termenul „sindromul rezistenței la insulină". În 1991, DeFronzo și Ferrannini au redenumit sindromul X drept „sindrom al insulinorezistenței" (IR). În 1994, Nakamura și colab. au propus denumirea de „sindrom al obezității viscerale", considerând adipozitatea subcutanată un factor destul de protector față de efectele morbide ale adipozității viscerale.

În 1988, Lamarche și colab. au raportat combinarea hiperinsulinemiei cu creșterea apolipoproteinei B și colesterolului LDL ca „triadă metabolică aterogenă". Ultimele decenii au adus o serie de definiții și criterii pentru a identifica această condiție. Totodată, au fost efectuate multe cercetări în vederea înțelegerii fiziopatologiei, epidemiologiei, implicațiilor prognostice și strategiilor terapeutice [50].

Diagnosticul sindromului metabolic are o importanță deosebită la subiecții nediabetici, fiind un indicator al riscului crescut de apariție a diabetului zaharat de tip 2 și a bolilor cardio- și cerebrovasculare.

SM recunoaște mai multe definiții, formulate de diverse organizații mondiale de studiu. Pentru a simplifica cercetarea clinică și a stabili diagnosticul, OMS în 1998, European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) în 1999, National Cholesterol Education Program (NCEP) în 2001 și International Diabetes Federation (IDF) în 2005 propun noile criterii de diagnostic al SM (*tabelul 1.6*) [51, 52].

Tabelul 1.6. Criteriile sindromului metabolic (OMS, EGIR, NCEP-ATP-III, IDF)

Factori	OMS, 1998. Alterarea toleranței la glucoză sau diabet și/sau rezistență la insulină și 2 din ceilalți factori	EGIR, 1999. Prezența hiperinsulinemiei a jeun și 2 din ceilalți factori	NCEP-ATP III, revizuită 2004	IDF, 2005. Circumferința taliei ≥94 cm (b), 80 cm (f) și minim 2 din ceilalți factori
Obezitate centrală	Raport CA/șold ≥0,9 (b), ≥0,85(f) și/sau IMC >30 kg/m2	Talia ≥94 cm (b) și ≥80 cm (f)	Talia ≥94 cm (b) și ≥80 cm (f)	Talia ≥94 cm (b) și ≥80 cm (f)
TA (mmHg)	≥140/90	≥140/90 sau tratament anti-HTA	≥130/85 sau tratament anti-HTA	≥130/85 sau tratament anti-HTA
Dislipidemie (mmol/l)	TG≥1,7, HDL-C <0,9 (b), <1,0 mg/dl (f)	TG>1,7, HDL-C <1,0 sau tratament pentru dislipidemie	TG>1,7, HDL-C <1,0 (b), <1,3 (f)	TG≥1,7, HDL <1,0 (b), <1,3 (f)
Disglicemie (mmol/l)	Glucoza a jeun ≥6,1	Glucoza a jeun>5,6 la nediabetici	Glucoza a jeun >5,6	Glucoza a jeun>5,6
Alți factori	Microalbuminuria ≥20 µg/min sau albumina/creatinina ≥20 mg/g	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică

Diagnosticul de sindrom metabolic se baza pe oricare trei factori după ATP III sau pe întrunirea factorilor de risc cum ar fi alterarea toleranței la glucoză sau diabet și/sau rezistența la insulină și doi din ceilalți factori după criteriile OMS ori, conform criteriilor IDF, pe asocierea la obezitatea abdominală a cel puțin încă două din celelalte patru criterii. Aceste definiții s-au modificat pe parcursul timpului; spre exemplu, valorile circumferinței abdominale fixate la 102 cm pentru bărbați și 88 cm pentru femei în definiția NCEP-ATPIII, definiție americană, ce nu este adaptată populației europene și nici celei asiatice, au fost modificate. Această definiție trebuie modulată în funcție de grupurile etnice, scopul primordial fiind de a repera în fiecare populație grupul subiecților cu risc, care trebuie supuși metodelor de prevenție. Concepțiile SM dădeau prioritate

obezității viscerale, care prin fenomenul de lipotoxicitate declanșează cascada celorlalți factori asociați, justificând denumirea de ”talie hipertrigliceridemică” dată de canadieni [51, 52, 53].

În anul 2009, societățile mondiale de studiu al bolilor cardiovasculare au stabilit de comun acord că obezitatea abdominală nu mai este un criteriu obligatoriu pentru definirea SM, fiind suficientă prezența oricăror trei factori de risc din cei cinci ai criteriilor IDF, iar valoarea glicemiei de la care putem susține o tulburare a metabolismului glucidic scăzând la 5,6 mmol/l (*tabelul 1.7*) [51].

Obezitatea viscerală, ale cărei efecte nocive sunt incontestabile, este relevată de dimensiunile taliei ≥80 cm la femei și ≥94 cm la bărbați (pentru europeni), independent de valorile IMC [53, 54].

Deși utilizarea circumferinței taliei pentru a evalua adipozitatea abdominală este superioară IMC, valoarea-limită pentru circumferința taliei este populațional specifică, deoarece există diferențe în funcție de etnie și sex între adipozitatea generală, obezitatea abdominală și acumularea de grăsime viscerală [51].

Prevalența sindromului metabolic la nivel mondial este destul de mare și în continuă creștere. În conformitate cu definiția NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), prevalența SM printre adulții din SUA, conform rapoartelor National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES), au ajuns la 24,1% între anii 1988 și 1994, și la 34,2% în 2012. Studiul desfășurat în perioada 1988-1994 de NCEP ATP III a inclus un lot de 9000 de subiecți cu vârsta ≥20 de ani și a apreciat o prevalență a SM de 25% după criteriile OMS și de 24% după criteriile ATP III (6,7% pentru subiecții de 20-29 de ani, respectiv 43,5% pentru cei de 60-69 de ani). O analiză a componentelor SM în acest studiu evidențiază că hipertrigliceridemia crește riscul pentru AVC cu 66%, HTA – cu 44%, colesterolul HDL seric scăzut crește riscul cu 35%, iar rezistența la insulină – cu 30% [48, 55, 56].

Tabelul 1.7. Criterii pentru definirea sindromului metabolic (IDF, AHA, NHLBI), 2009

Criterii	Limite pentru definiție
Creșterea circumferinței abdominale	Limite cu specificitate națională și populațională
Nivel crescut al trigliceridelor (sau tratament specific pentru hipertrigliceridemie)	≥150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Nivel scăzut al colesterolului HDL (sau tratament specific pentru colesterol HDL scăzut)	<50 mg/dl la femei (<1,3 mmol/l) <40 mg/dl la bărbați (<1 mmol/l)
HTA (sau tratament antihipertensiv)	TA sis. ≥130 mmHg și/sau TA dias. ≥85 mmHg
Nivel crescut al glicemiei a jeun (sau tratament pentru hiperglicemie)	≥100 mg/dl (>5,6 mmol/l)

Incidența sindromului metabolic adesea este în legătură cu incidența obezității și a diabetului zaharat de tip 2. Conform datelor NHNES, în perioada 1988-2010, IMC mediu în SUA a crescut cu 0,37% pe an, atât la

bărbați, cât și la femei, iar circumferința taliei s-a mărit cu 0,37% la bărbați și, respectiv, cu 0,27% la femei. Conform datelor Centers for Disease Control (CDC) publicate în 2017, aproximativ 30,2 milioane de adulți cu vârsta ≥18 ani sau 12,2% din adulții din SUA suferă de diabet. Un sfert (23,8%) din aceste persoane nu știau că suferă de diabet. Incidența DZ crește odată cu vârsta, ajungând la un nivel de 25,2% în rândul persoanelor în vârstă (≥65 de ani) din SUA. Prevalența prediabetului sau a SM a fost de circa trei ori mai mare. Astfel, aproximativ o treime din adulții din SUA au sindrom metabolic [57, 58].

Incidența DZ a fost chiar mai mare în rândul anumitor grupuri etnice – 15% la indienii americani, dar mai mică în rândul chinezilor americani – 4,3%. Americanii din Asia de Sud au o prevalență foarte mare a sindromului metabolic împreună cu o incidență mai mare a obezității abdominale [59]

Conform studiului bazat pe criteriile OMS, în China, între anii 1992 și 2002, prevalența obezității a crescut de la 14,6% la 21,8%. Incidența SM s-a majorat de la 8% la 10,6% în zonele urbane și de la 4,9% la 5,3% în cele rurale. Urmând aceeași rată de creștere, prevalența SM în China în 2017 a fost prognosticată la aproximativ 15,5% [60]

Conform sondajului global realizat în anul 2015 în 195 de țări, 604 milioane de adulți și 108 milioane de copii erau obezi. Din 1980, prevalența obezității s-a dublat în 73 de țări și a crescut în majoritatea celorlalte state. O preocupare și mai mare a creat faptul că rata creșterii a fost și mai înaltă în rândul copiilor [61].

Cea mai mare creștere a prevalenței obezității la bărbații tineri (25-29 de ani) s-a înregistrat în țările cu un indice socioeconomic scăzut. În ultimele trei decenii, prevalența a sporit de la 1,1% în 1980 la 3,85% în 2015. În perioada 1990-2015, rata globală a deceselor legate de IMC ridicat a crescut cu 28,3%. Totodată, morbiditatea și mortalitatea provocate de IMC înalt au scăzut cu 37,2% și, respectiv, 43,7% în Turcia.

Obezitatea însă nu întotdeauna este sinonimă cu SM. Există persoane obeze numite ”metabolic sănătoase”, care au un nivel ridicat de sensibilitate la insulină și nu au hipertensiune și hiperlipidemie sau alte caracteristici ale SM. Un studiu epidemiologic sugerează că aceste persoane pot constitui un procent semnificativ din populația obeză. Conform studiului transversal CoLaus, ce a inclus un eșantion aleatoriu din 6188 de subiecți caucazieni cu vârste cuprinse între 35 și 70 de ani, care trăiesc în orașul Lausanne (Elveția), prevalența supraponderabilității a constituit 36,6%, a obezității – 15,7%, a hipertensiunii arteriale – 36,7%, a hiperlipidemiei – 34,2%, a diabetului – 6,6%, iar a microalbuminuriei – 6,3%, fiind mai mare la bărbați decât la femei (spre deosebire de Orientul Mijlociu). Prevalența a crescut odată cu vârsta, ceea ce este valabil pentru toate celelalte studii populaționale.

Conform IDF [62], în 2015 prevalența globală a diabetului a fost de 8,8% (415 milioane) și se aștepta să ajungă la 10,4% (642 milioane) până în 2040. Cea mai mare prevalență a diabetului a fost în regiunea Americii de Nord și a Caraibelor (11,5%). Peste jumătate din toate persoanele cu DZ trăiau în sud-estul Asiei și în regiunea Pacificului de Vest. În Africa, prevalența este încă relativ redusă. Dar în următorii 25 de ani, o parte din cea mai mare rată de creștere a diabetului este de așteptat în Africa Subsahariană și în Orientul Mijlociu/ Africa de Nord (141% și, respectiv, 104%).

Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2019 privind DZ, în 2017 circa 60 milioane de europeni sufereau de această maladie, dintre care jumătate nu cunoșteau acest fapt [63].

Nu avem date globale similare cu privire la sindromul metabolic, care este mai greu de evaluat, dar, deoarece SM este de aproximativ trei ori mai frecvent decât diabetul, prevalența globală poate fi estimată la aproximativ un sfert din populația mondială. Cu alte cuvinte, peste un miliard de oameni din lume sunt astăzi afectați de sindromul metabolic. Estimările prevalenței variază în funcție de criteriile utilizate pentru definirea acestei afecțiuni. De exemplu, un sondaj național efectuat în Iran, în 2007, a arătat că prevalența SM a constituit aproximativ 34,7% pe baza criteriilor ATP III, 37,4% bazate pe definiția IDF și 41,6% în baza criteriilor ATP III/AHA/NHLBI. Într-o altă țară din Orientul Mijlociu, Tunisia, prevalența a fost de 45,5% pe baza criteriilor IDF, dar de 24,3% pe baza celor din ATP III. Dar în toate țările din Orientul Mijlociu, prevalența a fost mult mai mare în rândul femeilor decât în rândul bărbaților [64].

În Republica Moldova au fost efectuate puține studii ce ar releva prevalența sindromului metabolic. Unul dintre ele prezintă o prevalență de 6,0% a SM în grupa de vârstă de până la 30 de ani, la persoanele cu vârsta între 30 și 50 de ani – de 14,8%, iar la cei de peste 50 de ani – de 36,2% conform criteriilor IDF. A fost evaluată de asemenea prevalența componentelor SM în populația rurală în cadrul studiului *The Country wide Intergrated Non-communicable Disease Intervention*. Astfel, în grupa de vârstă 25-64 de ani, excesul ponderal a fost înregistrat respectiv la 12,3% bărbați și 22,5% femei, HTA – respectiv la 31,2% și 28,8%, iar hipercolesterolemia – corespunzător la 31,7% și 31,8% [65, 66]. Un alt studiu realizat într-o comunitate rurală din Republica Moldova a arătat o prevalență a SM de 36% conform criteriilor elaborate în 2009 de AHA, NHLBI și IDF. De asemenea, acest studiu a demonstrat că obezitatea abdominală este un factor de risc major pentru dislipidemia aterogenă [67]. Toate studiile demonstrează o creștere a prevalenței odată cu înaintarea în vârstă.

În România, o analiză efectuată în 2002 pe 1028 de persoane adulte din populația generală a identificat SM asociat obezității la 47% din femei și 51% din bărbați. O altă analiză epidemiologică, realizată pe 2900 de persoane adulte din Cluj-Napoca, a relevat prezența SM în 11,2% din cazuri. Conform datelor studiului analitic prospectiv *EPIDIAB* cu o durată de cinci ani, adresat cazurilor cu diabet zaharat nou-depistate și incluzând o treime din populație, în rândul persoanelor cu DZ de tip 2 nou-depistat SM a fost prezent la 58,8% din cei care suferă și de obezitate și la 32,8% din cei cu supraponderabilitate [68].

PREDATORR (PREvalence of DiAbeTes mellitus, prediabetes, overweight, Obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chronic kidney disease in Romania) este un alt studiu epidemiologic realizat în România. Participanții au fost clasificați în patru fenotipuri cardiometabolice bazate pe IMC, valoarea limită fiind de 25 kg/m^2: normoponderal metabolic sănătos, normoponderal metabolic nesănătos, supraponderal/obez metabolic sănătos și supraponderal/obez metabolic nesănătos. Din cei 2681 de subiecți incluși în studiu cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani, au prezentat obezitate 31,90%, supraponderabilitate – 34,7%, obezitate abdominală – 73,90%, SM – 38,50%. Obezi metabolic sănătoși au fost 31,60%, pe când prevalența fenotipului de normoponderali, dar cu SM, a constituit 3,90%. Participanții normoponderali, dar cu SM, au prezentat șanse mai mari de a asocia BCV (OR 5,8; $p<0.001$), obezitate abdominală, prediabet, diabet, hipertrigliceridemie și colesterolemie hipo-HDL decât normoponderalii metabolic sănătoși, pe când

fenotipul obez cu SM a fost asociat cu colesterolemie hipo-HDL (OR 3,1; p=0,002), prediabet (OR 2,9; p<0,001) și obezitate abdominală [34].

Așadar, SM devine o problemă îngrijorătoare de sănătate publică. Schimbările constante moderne în mediul uman, comportamentul și stilul de viață ar fi putut contribui decisiv la dimensiunile epidemice ale SM. Creșterea riscului de boală cardiovasculară și de diabet zaharat de tip 2 este asociată cu o prevalență curentă mare de SM, acesta actualmente fiind recunoscut ca una dintre cele mai mari amenințări pentru sănătatea umană a secolului XXI.

La cea de-a XXIX-a Conferință Internațională a Asociației Americane de AVC (2004), s-a arătat că, în sindromul metabolic, prezența simultană a multipli factori de risc cardiovasculari poate să dubleze riscul de accident vascular cerebral, iar analiza rezultatelor studiului realizat asupra descendenților direcți ai persoanelor incluse în studiul *Framingham* a relevat că vârsta medie a constituit 59 de ani. După 14 ani de urmărire, numărul celor care au făcut un AVC ischemic sau un AIT a fost mai mare în rândul pacienților cu SM și DZ, riscul fiind de 1,78 (p=0,06) pentru bărbați și de 2,21 (p=0,02) pentru femei. Astfel, s-a ajuns la concluzia că tratamentul sau înlăturarea factorilor de risc pentru SM poate reduce riscul de AVC înainte de apariția DZ [69].

În cadrul studiului *The Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) au fost supravegheați timp de nouă ani 14.993 de persoane de vârstă medie. Sindromul metabolic a fost determinat conform criteriilor Nation Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association și s-a stabilit că femeile cu SM au un risc pentru AVC ischemic de 2,41 mai mare decât populația generală, iar bărbații – un risc de 2,11 [49].

North Manhattan Stroke Study a fost desfășurat în rândul persoanelor dintr-o comunitate multietnică cu vârsta medie de 69 de ani și prezența SM a fost constatată la 42% din ele. Populația respectivă a fost supravegheată într-un interval de circa 4,6 ani, iar subiecții cu SM au avut un risc mediu de a face un prim AVC de 1,5 mai mare decât cei fără SM. S-a constatat o asociere între riscul scăzut de AVC ischemice la vârstnici și valorile crescute ale colesterolului HDL. Totodată, acest studiu a arătat că obezitatea abdominală este un factor de risc independent pentru AVC ischemic la toate rasele. Aceasta constituie un factor de risc mai puternic decât IMC înalt și are un efect mai pronunțat asupra persoanelor tinere [70, 71].

În orașul Kuopio din Finlanda a fost investigată asocierea dintre hiperinsulinemie și riscul de AVC la 970 de bărbați cu vârsta între 34 și 64 de ani, urmăriți clinic timp de 22 de ani. În această perioadă, 70 de bărbați au avut AVC. Hiperinsulinemia s-a asociat cu riscul de AVC, dar nu independent de obezitatea abdominală și alți factori de risc. Iar în studiul *Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease* s-a observat că bolnavii cu SM sunt de două ori mai expuși la riscul de recidive în cazul stenozelor arteriale intracraniene [72].

La Universitatea din Maastricht (Olanda), studiindu-se corelația dintre sindromul metabolic și rigiditatea arterială la 364 de pacienți cu vârsta medie de 36 de ani, s-a constatat că rigiditatea arterială evaluată ultrasonic prin distensibilitatea arterelor carotide a fost asociată cu o prevalență a SM egală cu

18,3% la bărbați și cu 3,2% la femei [73]. Persoanele cu SM au avut o distensibilitate mai mică la nivelul arterelor carotide comparativ cu cele fără factor de risc.

Studiul *IRAS* (Insulin Resistanse Atherosclerosis Study) a avut drept scop principal aprecierea interrelației insulinorezistenței cu factorii de risc cardiovasculari. Acest studiu a evidențiat legătura directă dintre grosimea complexului *intima – media* la nivelul arterei carotide și nivelul de insulinorezistență, obezitate abdominală, dislipidemie și activitatea sistemului de hemostază. S-a demonstrat ca grosimea peretelui arterei carotide creștea cu 30 µm la fiecare unitate a insulinorezistenței [74, 75].

Sindromul metabolic sau sindromul de insulinorezistență, cum a mai fost definit, este o rezultantă a anomaliilor metabolice multiple asociate cu boala cardiovasculară și reprezintă o problemă de sănătate publică. Endoteliul vascular este o structură monocelulară ce tapetează întreg arborele vascular, nu este o simplă barieră anatomică între sângele circulant și celulele musculare vasculare, ci joacă un rol esențial într-o multitudine de procese fiziologice fundamentale: hemostaza, transportul metaboliților între sânge și țesuturi, fenomene de angiogeneză, repararea leziunilor vasculare, controlul tonusului muscular. Numeroase anomalii metabolice întâlnite în SM, cuprinzând hiperglicemia, excesul de acizi grași și insulinorezistența, determină anomalii în funcția celulelor endoteliale prin afectarea sintezei sau degradării oxidului nitric. Deși mecanismul precis prin care sindromul metabolic produce disfuncție endotelială rămâne încă să fie elucidat, există numeroase posibilități de afectare a endoteliului vascular și de a creștere a riscului cardiovascular la acești pacienți. La bolnavii cu SM, cele mai frecvente anomalii metabolice, hormonale și hemostatice care pot conduce la disfuncția endotelială sunt: hiperinsulinemia, hiperglicemia, creșterea acizilor grași, hipertrigliceridemia, scăderea colesterolului HDL, majorarea colesterolului LDL cu particule mici și dense, creșterea apolipoproteinei B, sporirea nivelului factorului de creștere al insulinei 1, creșterea nivelului angiotensinei II tisulare, a inhibitorului activatorului plasminogenului 1, a proteinei C reactive, a stresului oxidativ [76].

Sunt evidențiate cinci mecanisme implicate în dislipidemie și ateroscleroză la pacienții cu sindrom metabolic [73, 77-82]:

1. Calea metabolică (hiperglicemie, insulinorezistență, dislipidemie);
2. Stresul oxidativ și glicozilarea proteinelor (în urma diminuării protecției antioxidante, creșterii formării radicalilor liberi, formării în exces a produșilor proteici de glicozilare mărită);
3. Disfuncția endotelială (datorată hiperglicemiei, insulinorezistenței, stresului oxidativ, tulburări de sinteză a NO);
4. Inflamația (creșterea expresiei citokinelor implicate în menținerea inflamației, acesta fiind un element fiziopatologic cheie în leziunile aterosclerotice avansate);
5. Statusul protrombotic (creșterea nivelului de fibrinogen, a expresiei inhibitorului activatorului de plasminogen-1, hiperactivarea trombocitelor).

Așadar, sindromul metabolic este ansamblul tulburărilor metabolice care, în funcție de predispunerea

individuală genetică și sub influența factorilor exteriori (sedentarism, stres, alimentație hipercalorică etc.), pot favoriza dezvoltarea diferitor patologii, iar în particular DZ de tip II, HTA, obezitatea, ateroscleroza și complicațiile ce urmează, predominant cu caracter ischemic, pot provoca dezvoltarea gutei, ovarelor polichistice și steatozei nealcoolice ale ficatului [83].

1.4. Strategii de prevenţie a accidentului vascular cerebral. Managementul factorilor de risc pentru AVC

Accidentul vascular cerebral rămâne o problemă majoră de sănătate la nivel mondial [84], fiind a doua cauză principală de deces și dizabilitate [85]. Impactul distrugător al AVC va lua amploare în viitor datorită schimbărilor demografice, care includ îmbătrânirea populației, modificarea structurii morbidității și diferențele în statutul socioeconomic și în asistența medicală [84, 85, 86]. Consecințele devastatoare din ce în ce mai mari ale AVC demonstrează că strategiile de prevenire a AVC implementate în prezent nu sunt suficient de eficiente [84]. De asemenea, este indispensabilă o mai bună identificare și înțelegere a factorilor de risc pentru îmbunătățirea prevenției primare și a celei secundare a acestei afecțiuni [87].

După cum s-a menționat deja, accidentul vascular cerebral este un sindrom eterogen, în apariția acestuia fiind implicați numeroși factori de risc. Pentru a reduce povara AVC în populație sunt necesare identificarea factorilor de risc modificabili și eficientizarea eforturilor de reducere a riscurilor [87]. Studii recente au demonstrat că controlul factorilor de risc are un impact favorabil asupra apariției unui AVC primar sau recurent. Prevalența factorilor de risc comportamentali pentru bolile cardiovasculare, inclusiv pentru AVC, a atins proporții epidemice la nivel mondial [88].

Însă a fost demonstrat că doar prin modificarea stilului de viață se îmbunătățesc rezultatele în sănătate, se reduc costurile de îngrijire [89] și, fără îndoială, se reduc urmările [90] și riscul individual de AVC cu aproximativ 80% [91], iar incidența AVC – cu circa 50% [92]. Aceste constatări demonstrază că accidentul vascular cerebral este o problemă de sănătate care necesită implicare urgentă și susținută din partea guvernelor, a factorilor de decizie în domeniul sănătății, a agențiilor internaționale, a clinicienilor, specialiștilor în sănătate publică și a cetățenilor individuali [84]. Astfel, la nivel global, pe parcursul anilor au fost aplicate mai multe strategii pentru implementarea programelor preventive cu scop de combatere a AVC. Acestea sunt:

1. Campania OMS pentru boli netransmisibile, care și-a propus o reducere relativă cu 25% a mortalității premature prin boli cardiovasculare, cel puțin o reducere cu 10% a consumului abuziv de alcool, o diminuare cu 10% a prevalenței activității fizice insuficiente, o reducere relativă cu 30% a consumului de sare sau sodiu și o reducere de 30% a prevalenței consumului de tutun în rândul persoanelor cu vârsta peste 15 ani [23]. Strategia globală privind dieta și cea privind tutunul sunt exemple de strategii la nivel național care sunt implementate pentru combaterea accidentelor vasculare cerebrale și a altor boli netransmisibile [94].
2. Inițiativa *Million Hearts* și Campania *Mind Your Risks*, condusă de Institutul Național pentru Tulbu-

rări Neurologice și AVC (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), sunt programe pentru instruirea a milioane de oameni privind pericolele hipertensiunii arteriale necontrolate [95].

3. *Resolve*, o organizație de sănătate globală nonprofit, are drept scop salvarea a 100 milioane de vieți de bolile cardiovasculare, inclusiv de accidentul vascular cerebral [95].
4. Centrul Chinez pentru Controlul și Prevenirea Bolilor a elaborat un plan național pentru prevenția și tratamentul bolilor netransmisibile cu scopul de conștientizare a populației despre aceste afecțiuni, de îmbunătățire a controlului HTA și al DZ, de reducere a fumatului și a consumului de sare, precum și de îmbunătățire a procesului de monitorizare a bolilor [96].
5. În anul 2010, guvernul Indiei a lansat un program pentru prevenirea și controlul cancerului, DZ, BCV și AVC, cu scopul de diagnostic timpuriu și de tratament adecvat al acestor maladii [97].
6. Programe similare de combatere a bolilor netransmisibile au fost elaborate și în câteva țări din America Latină și Caraibe, care au întreprins măsuri pentru a reduce fumatul și abuzul de alcool, au încurajat practicarea activităților fizice și adoptarea unui regim alimentar sănătos [98].

Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale este soluția principală în combaterea acestuia. Scopul prevenirii este de a reduce incidența AVC printr-o modificare direcționată a unui singur factor de risc sau a mai multor factori [87]. Există trei niveluri de prevenire a acestei afecțiuni:

1. Prevenirea *primordială*, care constă într-o abordare generalizată a măsurilor ce țin de stilul de viață sănătos, care sunt aplicate la nivel de populație pentru a reduce incidența factorilor de risc pentru AVC.
2. Prevenirea *primară*, ce reflectă măsurile de îmbunătățire a profilului factorilor de risc la persoanele care nu au suportat un AVC sau un AIT, cu scopul de a preîntâmpina primul eveniment cerebrovascular.
3. Prevenirea *secundară*, care este aplicată numai după ce un individ a suferit un AVC sau un AIT, cu scopul de a preîntâmpina reapariția acestora [99, 100].

Exemplele de prevenire primordială a AVC includ efortul de a încuraja abandonarea fumatului, alimentația sănătoasă, creșterea activității fizice și controlul greutății. Profilaxia primară și cea secundară includ masuri de modelare atât a factorilor de risc comportamentali, cât și a celor medicali [87].

Povara din ce în ce mai mare a AVC în raport cu sexul, diferențele rasiale/etnice și tendința de creștere a acestei afecțiuni în rândul tinerilor – atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare – toate indică existența unor deficiențe în strategiile actuale de prevenire a AVC. Luând în considerare stringența problemei AVC la nivel global, au fost propuse două grupe principale de strategii de reducere a riscului de boli cardiovasculare: *strategii pentru persoanele cu risc înalt de BCV* și *strategii populaționale*, orientate spre întreaga populație [85].

Strategii pentru persoanele cu risc înalt de boli cardiovasculare

Prima grupă de strategii identifică persoanele cu risc crescut de a dezvolta un AVC. Cu scopul de a identifica aceste persoane, este necesară calcularea riscului absolut de boli cardiovasculare în următorii 5-10 ani. Riscul înalt de BCV este definit, de regulă, ca un risc ≥15% în următorii 5 ani sau ≥30% în următorii

10 ani, sau persoanele care au o boală cardiovasculară/cerebrovasculară stabilită, de exemplu: AVC, maladii cardiace ischemice, accident ischemic tranzitoriu sau boli arteriale periferice [101]. La nivel mondial, măsurile clinice intensive pentru persoanele cu risc ridicat sunt prioritare pentru prevenirea AVC [102]. Însă strategiile care au drept țintă în principal persoanele cu risc înalt de AVC nu reușesc să cuprindă majoritatea populației prin masurile de prevenire activă a acestei afecțiuni. Astfel, persoanele cu risc mic sau moderat de AVC nu sunt nici implicate, nici motivate în asemenea masuri [103]. Și chiar dacă strategiile de management pentru prevenirea primară a AVC la persoanele cu risc ridicat sunt bine stabilite, acestea sunt subutilizate [91]. De aceea se propune să fie aplicată abordarea preventivă bazată pe riscul de AVC pe un segment mai mare de populație.

Intervențiile din cadrul acestei strategii sunt cele legate de modificarea stilului de viață și cele ce țin de tratamentul farmacologic. Schimbarea stilului de viață presupune reducerea aportului de sare, creșterea consumului de fructe și legume, practicarea activității fizice, pierderea în greutate, abandonarea fumatului, consumul limitat de alcool și gestionarea stresului psihosocial [85]. Eficacitatea acestei abordări a fost demonstrată de o cercetare realizată în Nepal, care a arătat că programul de modificare a stilului de viață pus în aplicare prin intermediul sănătății comunitare a redus considerabil valorile tensiunii arteriale [104]. Cu toate acestea, una dintre limitările majore ale modificării stilului de viață constă în faptul că este greu de apreciat în practică eficacitatea acestei măsuri [85].

Ceea ce ține de intervențiile farmacologice, cu scopul de a reduce riscul bolilor cardio- și cerebrovasculare, a fost sugerată utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale și a lipidelor, combinate cu agenți antitrombocitari [85]. Eficacitatea acestor medicamente în reducerea riscului de AVC, precum și a riscului de deces, a fost demonstrată în următoarele studii: *SPRINT* (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), *HOPE-3 trial* (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) [85]. Însă intervențiile farmacologice prezintă și anumite lacune: dificultăți practice în utilizarea scorurilor de risc cardiovascular, necesitatea testelor de laborator pentru unele scoruri de risc, neconștientizarea riscului în localitățile rurale, utilizarea zilnică a mai multor medicamente etc. Cu toate acestea, un studiu efectuat în Bangladesh, Guatemala, Mexic și Africa de Sud a arătat că lucrătorii din domeniul sănătății comunitare pot clasifica cu succes riscul cardiovascular folosind un scor de risc ce nu are nevoie de teste de laborator [105]. Iar abordarea nouă prin farmacoterapie combinată, care presupune administrarea unei singure pastile (polypill) ce conține o combinație de medicamente (hipolipemiante, antihipertensive, antiagregante), poate reduce limitările acestei intervenții [106].

Strategii populaționale

A doua grupă de strategii vizează întreaga populație, având scopul de a reduce riscul cardiovascular [85]. Aceste strategii au fost sugerate de epidemiologul Sir Geoffrey Rose în 1985 ca cele mai eficiente abordări în prevenția primară a bolilor cardiovasculare [84]. Ele vizează mai mulți factori de risc comportamentali și de stil de viață – consumul de tutun, regimul alimentar nesănătos, inactivitatea fizică, excesul de greutate și utilizarea abuzivă de alcool , care sunt comune pentru o serie de boli netransmisibile grave. Astfel, aceste strategii ar trebui să reducă semnificativ nu doar riscul de accident vascular cerebral, ci și ris-

cul de boli cardiace, diabet, cancer, demență și maladii pulmonare [85]. Chiar dacă, în ultimii 15-20 de ani, aceste strategii sunt specificate în diferite ghiduri de prevenție, mai multe rapoarte susținând eficacitatea lor, nici o țară din lume nu a implementat pe deplin măsurile prevăzute [91]. Acest fapt este regretabil, deoarece măsurile respective sunt mult mai eficiente, promovând menținerea sănătății, și nu refacerea acesteia [85].

Prezența lacunelor în măsurile de prevenire a AVC a dat naștere la mai multe inițiative pentru îmbunătățirea profilaxiei acestuia, cum ar fi: dezvoltarea programelor naționale privind bolile transmisibile în cadrul ministerelor de sănătate; conștientizarea populației în acest sens și screeningul factorilor de risc; intervenții de tratament cu participarea comunității; programe școlare pentru instruirea noilor generații în domeniul riscurilor cardiovasculare și promovarea stilului de viață sănătos la o vârstă fragedă [107]; accentul pus pe promovarea sănătății mediului (de exemplu, disponibilitatea parcurilor și a bicicletelor sau a pistelor de mers); implementarea acțiunilor guvernamentale de succes, cum ar fi politicile de combatere a fumatului, interzicerea reclamei alcoolului, promovarea unui regim alimentar sănătos, aplicarea impozitelor (de exemplu, impozitele pe zahăr); acordarea eficientă a asistenței medicale primare cu scopul de a controla hipertensiunea arterială și alți factori de risc pentru AVC, includerea medicamentelor pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale în listele de medicamente esențiale [98]; elaborarea ghidurilor bazate pe dovezi și creșterea gradului de conștientizare a oamenilor cu privire la factorii de risc ai AVC; utilizarea eficientă a tehnologiilor existente și în curs de dezvoltare (monitorizarea digitală a tensiunii arteriale, utilizarea rețelelor de socializare și a tehnologiei portabile – de exemplu, pedometru) pentru a promova un mod de viață sănătos [85].

BIBLIOGRAFIE

1. FEIGIN, V.L.; MENSAH, G.A.; NORRVING, B.; et al. GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Atlas of the Global Burden of Stroke (1990-2013): the GBD 2013 Study. In: *Neuroepidemiology*. 2015, nr. 45, pp. 230–236.
2. FAVATE, A.S.; YOUNGER, D.S. Epidemiology of Ischemic Stroke. In: *Neurol. Clin*. 2016, nr. 34, pp. 967–980.
3. ROTHWELL, P.M. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. In: *Lancet*. 2001 vol. 357(9268), pp. 1612–1616.
4. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases*. 2014. 298 p.
5. Centrul Național de Management în Sănătate, 2014, date nepublicate.
6. LOVETT, J.K.; COULL, A.J.; ROTHWELL, P.M. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. In: *Neurology*. 2004, nr. 62, pp. 569–573.
7. ANDERSON, C.S.; JAMROZIK, K.D.; BROADHURST, R.J.; STEWART-WYNNE, E.G. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. In: *Stroke*. 1994, vol. 25(10), pp. 1935–1944.
8. World Health Organization. Quantifying selected major risks to health. In: *The World Health Report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva: WHO, 2002, pp. 47-97.
9. O'DONNELL, M.J.; XAVIER, D.; LIU, L.; et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. In: *Lancet*. 2010, vol. 376(9735), pp. 112–123.
10. FEIGIN, V.L.; ROTH, G.A.; NAGHAVI, M.; et al. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. In: *Lancet Neurol*. 2016, nr. 15, pp. 913–924. Disponibil pe: doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4
11. YUSUF, S.; REDDY, S.; OUNPUU S.; ANAND, S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. In: *Circulation*. 2001, nr. 104, pp. 2746–2753.
12. WRIGHT, J.T. Jr.; WILLIAMSON, J.D.; WHELTON, P.K.; et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. In: *N. Engl. J. Med*. 2015, nr. 373, pp. 2103– 2116. Disponibil pe: doi: 10.1056/NEJMoa151193
13. KARMALI, K.N.; LLOYD-JONES, D.M.; van der LEEUW, J.; et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: a meta-analysis of individual participant data. In: *PLoS Med*. 2018, nr. 15: e1002538. Disponibil pe: doi: 10.1371/journal.pmed.1002538

14. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. In: *Lancet*. 2001, vol. 358(9287), pp. 1033–1041.
15. WALD, N.J.; LAW, M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. In: *BMJ*. 2003, nr. 326, p. 1419. Disponibil pe: doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419/
16. LIU, L.; WANG, Z.; GONG, L.; et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. In: *Hypertens. Res*. 2009, nr. 32, pp. 1032–1040.
17. ALEXESCU, T.; MOTOCU, M. Obezitatea și sindromul metabolic. Epidemiologie și etiopatogenie. In: *Clujul Medical*. 2009, vol. 82, nr. 3, pp. 353-359.
18. DIACONU, N.; GROSU, A. *Impactul fibrilației atriale și altor factori de risc trombo-embolici în apariția accidentului vascular cerebral*. Chișinău, 2011. 26 p.
19. SACCO, R.L.; ADAMS, R.; ALBERS, G.; et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. In: *Circulation*. 2006, vol. 113(10), pp. 409-449.
20. OLSEN, M.H.; ANGELL, S.Y.; ASMA, S.; et al. A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. In: *Lancet*. 2016, nr. 388, pp. 2665–2712. Disponibil pe: doi: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5
21. ROTH, G.A.; FOROUZANFAR, M.H.; MORAN, A.E.; et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. In: *N. Engl. J. Med*. 2015, nr. 372, pp. 1333–1341. Disponibil pe: doi: 10.1056/NEJMoa1406656/
22. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases*. 2014. 298 p.
23. World Health Organization. *Report on the Global Tobacco Epidemic*. 2011. 164 p.
24. WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. In: *Diabetes Care*. 2004, nr. 27, pp. 1047–1053.
25. BONITA, R.; FORD, M.A.; STEWART, A.W. Predicting survival after stroke: a three-year follow-up. In: *Stroke*. 1988, vol. 19(6), pp. 669–673.
26. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). In: *JAMA*. 1991, vol. 265(24), pp. 3255-3264.
27. SLEIGHT, P. et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. In: *Lancet*. 2001, vol. 358(9299), pp. 2130-2131.
28. ARAUZ-PACHECO, C.; PARROTT, M.A.; RASKIN, P. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. In: *Diabetes Care*. 2003, vol. 26(1), pp. 80–82.
29. RAY, K.K.; SESHASAI, S.R.; WIJESURIYA, S.; et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Lancet*. 2009, vol. 373(9677), pp. 1765–1772.

30. FEIGIN, V.L.; NORRVING, B.; GEORGE, M.G.; et al. Prevention of stroke: a strategic global imperative. In: *Nat. Rev. Neurol.* 2016, vol. 12(9), pp. 501-512.
31. *Dicționar de epidemiologie*. Ediția a 4-a. New York: Oxford University Press, 2001.
32. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. In: *Lancet*. 2017, nr. 390, pp. 1151–1210. Disponibil pe: doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152–9
33. KERNAN, W.N.; INZUCCHI, S.E.; SAWAN, C.; et al. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. In: *Stroke*. 2013, nr. 44, pp. 278–286.
34. BARNETT, H.J. Stroke prevention in the elderly. In: *Clin. Exp. Hypertens*. 2002, nr. 24(7-8), pp. 563-571.
35. World Health Organization. *STEPS country reports*. Geneva: WHO, 2011.
36. CHUGH, S.S.; HAVMOELLER, R.; NARAYANAN, K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. In: *Circulation*. 2014, vol. 129(8), pp. 837-847.
37. Ghidul din 2016 al SEC pentru managementul fibrilației atriale, elaborat în colaborare cu AECCT. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2017, vol. 27(2), p. 252.
38. FAVILLA, C.G.; INGALA, E.; JARA, J.; et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. In: *Stroke*. 2015, vol. 46(5), pp. 1210–1215.
39. YUSUF, S. Two decades of progress in preventing vascular disease. In: *Lancet*. 2002, nr. 360, pp. 2–3. Disponibil pe: doi: 10.1016/S0140-6736(02)09358-3/
40. HOMMA, S.; THOMPSON, J.L.; PULLICINO, P.M.; et al. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. In: *N. Engl. J. Med*. 2012, vol. 366(20), pp. 1859–1869.
41. OVBIAGELE, B.; SAVER, J. L.; LYNN, M.J.; CHIMOWITZ, M. WASID Study Group. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherostenosis. In: *Neurology*. 2006, vol. 66(9), pp. 1344-1349.
42. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. In: *N. Engl. J. Med*. 1991, vol. 325(7), pp. 445–453.
43. FERGUSON, G.G.; ELIASZIW, M.; BARR, H.W.; et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. In: *Stroke*. 1999, vol. 30(9), pp. 1751–1758.
44. ROTHWELL, P.M.; ELIASZIW, M.; GUTNIKOV, S.A.; et al. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. In: *Lancet*. 2003, vol. 361(9352), pp. 107–116.
45. RAY, B.K.; HAZRA, A.; GHOSAL, M.; et al. Early and delayed fatality of stroke in Kolkata, India: results from a 7-year longitudinal population-based study. In: *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2013, nr. 22, pp. 281–289. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.002/
46. LAKKUR, S.; JUDD, S.E. Diet and stroke: recent evidence supporting a Mediterranean-style diet and food in the primary prevention of stroke. In: *Stroke*. 2015, nr. 46, pp. 2007–2011.

47. DESROCHES, S.; LAMARCHE, B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. In: *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2007, vol. 32(1), pp. 23–32.
48. KOLOVOU, G.D.; ANAGNOSTOPOULOU, K.K.; SALPEA, K.D.; MIKHAILIDIS, D.P. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. In: *Am. J. Med. Sci*. 2007, vol. 333(6), pp. 362–371.
49. RODRIGUEZ-COLON, S.M.; MO, J.; DUAN, Y.; et al. Metabolic Syndrome Clusters and the Risk of Incident Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. In: *American Heart Association Journals*. 2008, pp. 201-206.
50. LUGOGO, N.L.; BAPPANAD, D.; KRAFT, M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. In: *Biochim. Biophys. Acta*. 2015, nr. 1810, pp. 1120–1126.
51. PARIKH, R.M.; MOHAN, V. Changing definitions of metabolic syndrome. In: *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012, vol. 16(1), pp. 7-12.
52. PANTEA, V. Sindromul metabolic. In: *Revista Medicală Română*. 2008, vol. LV, nr. 1, pp. 12-14.
53. PETROVANU, R.; COMAN, A.E. *Sindromul metabolic*. Iași: Editura Pim, 2009.
54. FIUZA, M. Metabolic syndrome and coronary artery disease. In: *Rev. Port. Cardiol*. 2012, vol. 31(12), pp. 779–782.
55. FIETZE, I.; LAHARNAR, N.; OBST, A.; et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend. In: *J. Sleep Res*. 2019, nr. 28(5): e12770.
56. HOOIJSCHUUR, M.; GHOSSEIN-DOHA, C.; KROON, A.A.; et al. Metabolic syndrome and pre-eclampsia. In: *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2019, vol. 54(1), pp. 64-71.
57. National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. In: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, ed. *Crude and age-adjusted percentage of civilian, noninstitutionalized adults with diagnosed diabetes, United States, 1980–2010*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, 2012.
58. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Ed. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation. *Diabetes Report Card 2012*.
59. PALANIAPPAN, L.P.; WONG, E.C.; SHIN, J.J.; et al. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. In: *Int. J. Obes*. 2011, vol. 35(3), pp. 393–400.
60. SAKLAYEN, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. In: *Curr. Hypertens. Rep*. 2018, vol. 20(2), p. 12.
61. 2015 Obesity collaborators GBD. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. In: *N. Engl. J. Med*. 2017, vol. 377(1), pp. 13-27.
62. OGURTSOVA, K.; FERNANDES, J.D.; HUANG, Y.; et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. In: *Diabetes research and clinical practice*. 2017, nr. 128, pp. 40–50.
63. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collabo-

ration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: *Eur. Heart J.* 2020, vol. 41(2), pp. 255-323. Disponibil pe: doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

64. DELVARI, A.; FOROUANAFAR, M.H.; ALIKHANI, S.; et. al. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East. In: *Diabetes Care*. 2009, vol. 32(6), pp. 1092–1097.
65. CUROCICHIN, G. Rolul substanţelor macronutriente în sindromul metabolic. In: *Curierul Medical*. 2009, vol. 307(1), pp. 62-64.
66. POPOVICI, M.; IVANOV, V.; JALBA, U.; CIOBANU, N. Incidenţa hipertensiunii arteriale şi a factorilor de risc care o determină în populaţia rurală a Republicii Moldova. In: *Curierul Medical*. 2005, nr. 4, pp. 5-10.
67. GROPPA, S.; CIOBANU, N.; EFREMOVA, D. Studiul sindromului metabolic în populația unei comunități rurale din Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2016, nr. 3, pp. 146-150.
68. ALEXESCU, T.; MOTOCU, M. Obezitatea şi sindromul metabolic. Epidemiologie şi etiopatogenie. In: Clujul Medical. 2009, vol. 82(3), pp. 353-359.
69. NAJARIAN, R.M. In: *The American Stroke Association's 29th International Conference*. San Diego, Feb. 5-7, 2004.
70. SUK, S.H.; SACCO, R.L.; BODEN-ALBALA, B.; et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. In: *Stroke*. 2003, vol. 34(7), pp. 1586-1592.
71. SACCO, R.L.; BENSON, R.T.; KARGMAN, D.E.; et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. In: *JAMA*. 2001, vol. 285(21), pp. 2729-2735.
72. LEAL, J.; HAYES, A.J.; GRAY, A.M.; et al. Temporal validation of the UKPDS outcomes model using 10-year posttrial monitoring data. In: *Diabetes Care*. 2013, vol. 36(6), pp. 1541-1546. Disponibil pe: doi: 10.2337/dc12-1120
73. ZOTA, E.; MUNTEANU, A.; PARNOV, M. Sindromul metabolic ca bază etiopatogenetică a aterosclerozei. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2011, vol. 3(31), pp. 350-354.
74. ТАНАШЯН, М.М.; МАКСЮТКИНА, Л.Н.; ЛАГОДА, О.В. и др. Церебральные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции. В: Клиническая неврология. 2013, № 3, с. 16–39.
75. COZMA, A.; ORASAN, O.; et. al. Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome. In: *Rom. J. Intern. Med.* 2009, vol. 47(2), pp. 133–140.
76. STRAUSS, W.; IREE, M. Molecular characterization of atherosclerosis. In: *JAMA*. 2007, nr. 2, pp. 1-7.
77. IRACE, C.; CORTESE, C.; FIASCHI, E.; et al. Components of the Metabolic syndrome and Carotid Atherosclerosis. Role of Elevated Blood Pressure. In: *Hypertension Journal*. 2005, nr. 45, pp. 597-601.

78. BONORA, E.; KIECHL, S.; WILLEIT, J.; et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome prospective data from the Bruneck Study. In: *Diabetes Care*. 2003, vol. 26(4), pp. 1251-1257.
79. ЩЕПАНКЕВИЧ, Л.А. Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте у больных с сахарным диабетом. В: Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011, № 12, с. 28–30.
80. GARG, M.K.; DUTTA, M.K.; BRAR, K.S. Inflammatory markers in metabolic syndrome. In: *Int. J. Diab. Dev. Countries*. 2012, nr. 32, pp. 131-137.
81. McEVER, R.P. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signaling at the vascular wall. In: *Cardiovasc. Res*. 2015, nr. 107, p. 331.
82. ROSSI, A.M.; DAVIES, E.; LAVOIE, K.L.; et al. The impact of metabolic syndrome and endothelial dysfunction on exercise-induced cardiovascular changes. In: *Obesity*. 2013, vol. 21(1), pp. 143-148.
83. POPA, S.; MOTA, M.; POPA, A.; et al. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. In: J. Endocrinol. *Invest*. 2016, nr. 39, p. 1045.
84. FEIGIN, V.L.; NORRVING, B.; GEORGE, M.G.; et al. Prevention of stroke: a strategic global imperative. In: *Nat. Rev. Neurol*. 2016, vol. 12(9), pp. 501-512.
85. KALKONDE, Y.V.; ALLADI, S.; KAUL, S.; HACHINSKI, V. Stroke Prevention Strategies in the Developing World. In: *Stroke*. 2018, vol. 49(12), pp. 3092–3097.
86. ROTH, G.A.; et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. In: *N. Engl. J. Med*. 2015, nr. 372, pp. 1333–1341.
87. BOEHME, A.K.; ESENWA, CH.; ELKIND, M.S.V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. In: *Circ. Res*. 2017, vol. 120(3), pp. 472–495.
88. GO, A.S.; et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2014, nr. 129, pp. 28–292.
89. SPRING, B.; et al. Better population health through behavior change in adults: a call to action. In: *Circulation*. 2013, nr. 128, pp. 2169–2176.
90. FEIGIN, V.L.; et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. In: *Lancet Neurol*. 2016, vol. 15(9), pp. 913-924. Disponibil pe: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4
91. GOLDSTEIN, L.B.; et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke*. 2011, nr. 42, pp. 517–584.
92. TIKK, K.; et al. Primary preventive potential for stroke by avoidance of major lifestyle risk factors: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – Heidelberg cohort. In: *Stroke*. 2014, nr. 45, pp. 2041–2046.
93. World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020*. Geneva: WHO, 2014.

94. PANDIAN, J.D.; PADMA, V.; KHURANA, D. Prevention and control of stroke: a public health perspective. In: Thakur J., ed. *Public health approaches to non-communicable diseases*. New Delhi, India: Wolters Kluwer. 2015, pp. 322–323.
95. PANDIAN, J.D.; GALL, S.L.; KATE, M.P.; et al. Prevention of stroke: a global perspective. In: *Lancet*. 2018, vol. 392(10154), pp. 1269-1278. Disponibil pe: doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31269-8
96. Chinese Center for Disease Control and Prevention. *China National Plan for NCD Prevention and Treatment (2012-2015)*. Disponibil pe: http://www.chi-nacdc.cn/en/ne/201207/t20120725_64430.html
97. Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. *National Programme for Prevention and Control of Cancer, Diabetes, Cardiovascular Disease and Stroke (NPCDCS)*. Disponibil pe: https://mohfw.gov.in/about-us/departments/departments-health-and-family-welfare/national-programme-prevention-and-control-cancer-diabetes-cardiovascular-disease-and
98. HOSPEDALES, C.J.; BARCELO, A.; LUCIANI, S.; et al. NCD prevention and control in Latin America and the Caribbean: a regional approach to policy and program development. In: *Glob. Heart*. 2012, nr. 7, pp. 73–81. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.gheart.2012.02.002
99. HOWARD, V.J.; McDONNELL, M.N. Physical activity in primary stroke prevention: just do it! In: *Stroke*. 2015, nr. 46, pp. 1735–1739. Disponibil pe: doi: 10.1161/STROKEAHA.115.006317
100. KERNAN, W.N.; OVBIAGELE, B.; BLACK, H.R.; et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke*. 2014, nr. 45, pp. 2160–2236. Disponibil pe: doi: 10.1161/STR.0000000000000024
101. National Vascular Disease Prevention Alliance. *Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk*. Heart Foundation, 2012. Disponibil pe: https://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Absolute-CVD-Risk-Full-Guidelines.pdf
102. EMBERSON, J.; WHINCUP, P.; MORRIS, R.; et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. In: *Eur. Heart J*. 2004, nr. 25, pp. 484–491.
103. DALTON, A.R.; SOLJAK, M.; SAMARASUNDERA, E.; et al. Prevalence of cardiovascular disease risk amongst the population eligible for the NHS Health Check Programme. In: *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2013, nr. 20, pp. 142–150.
104. NEUPANE, D.; McLACHLAN, C.S.; MISHRA, S.R.; et al. Effectiveness of a lifestyle intervention led by female com-munity health volunteers versus usual care in blood pressure reduction (COBIN): an open-label, cluster-randomized trial. In: *Lancet Glob. Health*. 2018; nr. 6, pp. 66–73. Disponibil pe: doi: 10.1016/S2214-109X(17)30411-4
105. GAZIANO, T.A.; ABRAHAMS-GESSEL, S.; DENMAN, C.A.; et al. An assessment of community

health workers' ability to screen for cardiovascular disease risk with a simple, non-invasive risk assessment instrument in Bangladesh, Guatemala, Mexico, and South Africa: an observational study. In: *Lancet Glob. Health*. 2015, nr. 3, pp. 556–563. Disponibil pe: doi: 10.1016/S2214-109X(15)00143-6

106. ELLEY, C.R.; GUPTA, A.K.; WEBSTER, R.; et al. The efficacy and tolerability of 'polypills': meta-analysis of randomized controlled trials. In: *PLoS One*. 2012, nr. 7: e52145. Disponibil pe: doi: 10.1371/journal.pone.0052145

107. Health Ministry of the Government of Mauritius. *Non-Communicable Diseases and Health Promotion Division*. Ministry of Health and Quality of Life, Mauritius. Disponibil pe: http://ncd.health.govmu.org/English/Activities/ Pages/default.aspx

Stanislav Groppa, academician, prof. univ., dr. hab. șt. med.;
Daniela Efremova, cercetător științific;
Natalia Ciobanu, cercetător științific;
Eremei Zota, dr. șt. med.

CAPITOLUL 2
STUDIEREA SPECTRULUI FACTORILOR DE RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

2.1. Organizarea programelor de screening cu scopul determinării factorilor de risc pentru accidentul vascular cerebral în rândurile populaţiei Republicii Moldova

Accidentul vascular cerebral (AVC) are un impact fizic, psihologic și financiar major asupra pacienților, familiilor lor, sistemelor de sănătate și societății în întregime [1, 2]. Însă consecințele AVC ar putea fi reduse, deoarece până la 80% din toate cazurile pot fi prevenite [3, 4]. Identificarea factorilor de risc pentru AVC este unul dintre cei mai importanți pași în prevenirea acestuia.

Pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, inclusiv a AVC, Federația Mondială a Inimii recomandă efectuarea unor ”studii mari populaționale în diferite regiuni ale lumii, deoarece tiparele de alimentație, activitate fizică, consumul de alcool, tabagismul diferă în funcție de regiune” [5]. Astfel, determinarea factorilor de risc pentru AVC specifici unei regiuni, unei populații este foarte importantă atât pentru precizia științifică, cât și pentru ghidarea practicii clinice, pentru politicile de sănătate publică și pentru prioritizarea eforturilor în cercetare. În plus, pacienții și medicii pot înțelege mai bine impactul pozitiv al prevenirii și modificării acestor factori de risc.

În acest context, cu scopul de a evalua varietatea și specificul factorilor de risc pentru AVC în populația Republicii Moldova, am organizat cinci programe de screening în zonele Nord, Centru și Sud ale țării. Aceste programe de screening au reprezentat unele din obiectivele Programului de stat *Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a accidentelor vasculare cerebrale*, care s-a desfășurat pe parcursul anilor 2015-2018. În cadrul acestui program a fost pusă baza unei colaborări fructuoase cu colegii din Austria, și anume cu Fundația Americano-Austriacă, Open Medical Institute și Clinica de neurologie din Salzburg. Astfel, Clinica de neurologie din cadrul

Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău a participat în proiectul comun internațional de prevenție primară a AVC, în care au fost implicate încă trei țări: Armenia, Georgia și Austria. Scopul principal al acestui proiect a fost evaluarea factorilor de risc pentru AVC în țările din estul Europei, în care incidența bolilor cerebrovasculare este mai mare comparativ cu statele din vestul Europei [6, 7, 8]. În cadrul acestui proiect internațional și în cadrul Programului de Stat, în noiembrie 2015 am inițiat un studiu epidemiologic, care s-a desfășurat în mai multe localități preponderent rurale din nordul, centrul și sudul Republicii Moldova. Acest studiu epidemiologic s-a finalizat în anul 2019, fiind examinate în total 2210 persoane.

În continuare prezentăm rezultatele primului program de screening, efectuat într-o localitate rurală din centrul republicii, desfășurat din octombrie 2015 până în decembrie 2015. Subiecții au fost examinați în baza Protocolului *Fișa de examinare și estimare a riscului individual de AVC* (*figura 2.1*).

Fișa de examinare și estimare a riscului individual de Accident Vascular Cerebral

Data examinării:

Datelepersonale

Numele__________

Prenumele__________

Data de nastere______ Vârsta______

Sexul feminin ☐

masculin ☐

Naționalitatea__________

Codul personal__________

Adresa actuala__________

Locul nașterii__________

Statut civil căsătorit(ă) ☐

văduv(ă) ☐

separat(ă) ☐

celibatar(ă) ☐

Studii medii ☐

superioare ☐

postuniversitare ☐

Ocupație șomer ☐

angajat ☐

pensionar ☐

altele__________

Religie__________

Examinarea Doppler-Duplex a vaselor carotide extracerebrale

Dreapta			Arterele carotide	Stânga		
PSV cm/s	EDV cm/s	Stenoza		PSV cm/s	EDV cm/s	Stenoza
			ACC			
			Diametrul ACC			
			CIM			
			Bulb			
			ACI			
			ACE			
			Aria placii			
			ACI/ACC			

Placi aterosclerotice

Dreapta
Contur
Omogenitate
Ecogenitate
Prezenta complicatiilor

Stinga
Contur
Omogenitate
Ecogenitate
Prezenta complicatiilor

Figura 2.1. Fișa de examinare și de estimare a riscului individual de AVC

Acest protocol de examinare a inclus un examen complex, ce presupunea identificarea patologiilor implicate în apariția AVC, și include:

1. Datele personale (nume, prenume, vârstă, sex, mediu de reședință, statut civil, studii, ocupație);
2. Anamneza familială;
3. Modul de viață (alimentație, tabagism, utilizarea drogurilor, activitate fizică, consum de alcool);
4. Antecedentele patologice;

5. Examenul neurologic;
6. Examinarea clinică generală (sistemele cardiovascular, respirator, digestiv);
7. Măsurători fizice (calcularea indicelui de masă corporală, măsurarea tensiunii arteriale, a circumferinței abdominale);
8. Efectuarea analizelor de laborator (indicii hemoleucogramei, biochimici, profil lipidic, glucidic, indici ai coagulării);
9. Electrocardiograma;
10. Ultrasonografia Doppler duplex a vaselor carotidiene, segmentul extracranian (evaluarea complexului intima–media, prezența/absența plăcilor aterosclerotice, tipul acestora, aria totală a plăcii și cuantificarea gradului de stenoză).

În fiecare familie, toți membrii cu vârste ≥18 ani au fost recrutați pentru participare. Medicii din localitățile rurale au informat toți subiecții, conform unei proceduri predefinite, cu două zile înainte de examen. Subiecții au fost examinați conform protocolului de evaluare a factorilor de risc din populația Republicii Moldova. Sondajele au fost realizate prin interviuri, chestionări față în față de către o echipă de cercetare instruită pentru colectarea datelor cu caracter personal. Consimțământul informat a fost obținut de la fiecare participant.

În total au fost examinați 337 de subiecți, dar în studiu au fost incluși doar 300 (37 de subiecți nu s-au prezentat pentru testele de laborator).

Chestionarea. Aceasta a inclus chestionarele pentru colectarea datelor personale (nume, prenume, sex, mediu de reședință, nivel educațional, statut civil, religie); factorii comportamentali (dietă, activitate fizică, fumat, consum de alcool, utilizarea drogurilor); istoricul familial de AVC sau infarct miocardic; istoricul medical de hipertensiune arterială, diabet zaharat, boli coronariene, boli cardiace valvulare, AVC în antecedente etc. Chestionarea a fost realizată prin interviuri față în față de către o echipă de cercetare instruită în acest sens.

Examinările fizice. Au fost măsurate greutatea și înălțimea corpului, circumferința abdominală, tensiunea arterială (TA) și ritmul cardiac. TA a fost evaluată la ambele membre superioare, în clino-/ortostatism.

Testele de laborator au inclus: glicemia bazală, hemoglobina glicată, colesterolul total, trigliceridele, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), Proteina C reactivă înalt sensibilă, hemocisteina, indicatorii coagulări și alți parametri biochimici (transaminazele, fosfataza alcalină, ureea, creatinina), analiza generală a sângelui.

Ultrasonografia Doppler duplex a vaselor carotidiene. Au fost evaluate prin ecografie Doppler duplex segmentul extracranian al arterelor carotide pe ambele părți: artera carotidă comună (ACC), bifurcația ACC, arterele carotide interne (ACI) și carotidele externe (ACE). Au fost apreciate: grosimea complexului intima–media (CIM), prezența/absența plăcilor aterosclerotice, aria și tipul plăcii, gradul stenozei.

Definiții

Obezitatea abdominală a fost definită clinic ca o circumferință abdominală ≥80 cm la femei și ≥94 cm la bărbați. Obezitatea generală a fost definită ca un indice de masă corporală (IMC) ≥30 kg/m^2, suprapon-

derabilitatea – ca un IMC între 25,0 și 29,9 kg/m^2, greutatea normală – ca IMC între 18,5 și 24,9 kg/m^2. Hemoglobina glicată înaltă a fost definită ca ≥6,5%. Colesterolul total ridicat a fost definit ca ≥5,0 mmol/L, colesterolul LDL ridicat – ca ≥4,16 mmol/L, iar colesterolul HDL scăzut – ca ≤1,04 mmol/L. Nivelurile ridicate de homocisteină au fost definite ca ≥12 μmol/L și hsCRP ridicată – ca >3 mg/L. Valorile grosimii intima–media (IMT) ≥0,9 mm au fost considerate anormale. Prezența plăcii aterosclerotice era confirmată dacă includea următorul criteriu: structură focală ce pătrunde în lumenul arterial cu 0,5 mm sau 50% din complexul intima–media adiacent sau are o grosime ≥1,5 mm.

Analiza datelor

A fost estimată prevalența factorilor de risc pentru AVC. Limitele erorii de prevalență și ale indicatorilor tendinței centrale au fost prezentate sub formă de valori numerice ale limitei inferioare și celei superioare a intervalului de încredere (IC) de 95%. Distribuția normală a datelor analizate a fost verificată prin testul Kolmogorov-Smirnov. Diferențele dintre variabile au fost evaluate utilizând testul *t* pentru variabile parametrice sau testul Mann-Whitney U pentru variabile neparametrice. Coeficientul Pearson a fost utilizat pentru a analiza relația dintre factorii de risc. O valoare *p* mai mică de 0,05 a fost stabilită ca statistic semnificativă.

Rezultate obținute

Studiul a cuprins 300 de respondenți cu vârsta ≥18 ani, 180 (60%) de femei și 120 (40%) de bărbați cu o vârstă medie de 49,91±14,5 ani. Subiecții au fost împărțiți în două grupe de vârstă: 1) 18-49 de ani – 122 (41%) subiecți; 2) ≥50 de ani – 178 (59%) subiecți. Caracteristicile demografice și cele clinice ale populației studiate sunt descrise separat pentru bărbați și pentru femei (*tabelul 2.1*).

În continuare vom descrie populația studiată în conformitate cu fiecare factor de risc implicat în apariția accidentului vascular cerebral.

Fumatul. Participanții în studiul nostru au fost întrebați despre statutul actual de fumător sau de nefumător și despre numărul de țigarete fumate zilnic. Proporția totală a fumătorilor actuali (fumători zilnici și cei care nu fumează zilnic) a constituit 31 (10%) de subiecți din cei examinați. Proporția bărbaților fumători – 28 (90%) – a fost mult mai mare, comparativ cu cea a femeilor fumătoare – 3 (10%). Iar grupa de vârstă cu cea mai mare prevalență de fumători (55%) și cel mai mare număr de țigarete fumate zilnic este cea de >50 de ani. Totuși marea majoritate a subiecților erau nefumători – 230 (77%) de persoane, iar 39 (13%) – foști fumători.

Activitatea fizică. Activitatea fizică în rândul populației studiate a fost analizată prin înregistrarea tipului, duratei și frecvenței acesteia pe săptămână. La majoritatea subiecților, activitatea fizică presupunea o muncă gospodărească, cea mai mare pondere a ei fiind identificată în grupa de vârstă de 18-49 de ani.

Istoricul de hipertensiune arterială. Respondenții au fost întrebați dacă au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială (HTA) sau au primit tratament pentru această afecțiune. Astfel, 131 (44%) subiecți au avut un istoric pozitiv de hipertensiune arterială. Grupa de vârstă cea mai afectată de HTA a fost cea >50 de ani, în care 84 (64%) subiecți primeau regulat tratament antihipertensiv, pe când 21 (16%) nu luau medicamente și 26 (20%) le luau neregulat, femeile fiind cele mai compliante la tratament. Media tensiunii arteriale sistolice (TAs) a fost de 139,1 (IÎ 95%: 136,7-141,6): 137,2 mmHg (IÎ 95%: 136,7-141,6) la femei și 142,0 mmHg

(IÎ 95%: 132,2-145,9) la bărbați. Media tensiunii arteriale diastolice (TAd) a constituit 83,93 mmHg (IÎ 95% : 82,66-85,21): 82,72 mmHg (IÎ 95% : 82,66-85,21) la femei și 85,75 mmHg (IÎ 95%: 83,73-87,77) la bărbați. Media TAs a subiecților cu hipertensiune arterială a fost 153,9 (IÎ 95%: 150,5-157,4) și media TAd a fost 90,34 (IÎ 95%: 88,59-92,10). Am observat o corelație pozitivă între TAs, TAd și vârsta subiecților. De asemenea, au fost identificate corelații semnificative statistic între vârstă și nivelul acidului uric și CIM (*figura 2.2*).

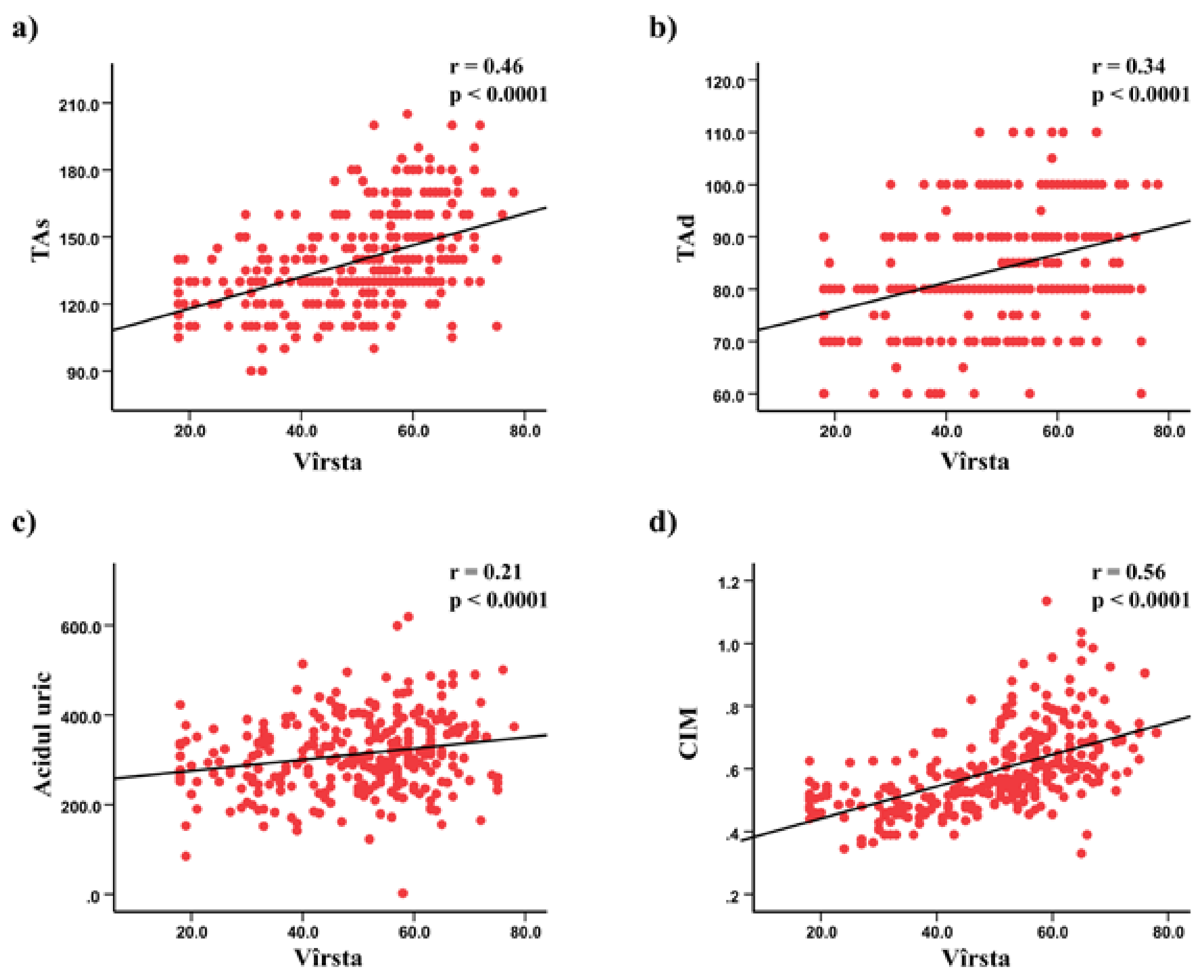


Figura 2.2. Diagrame de corelație între vârstă și tensiunea arterială sistolică (a), tensiunea arterială diastolică (b), nivelurile de acid uric din sânge (c) și complexul intima–media (d)

Fibrilație atrială (FA) a fost identificată la 25 (8%) subiecți, dintre care 15 (60%) primeau aspirină, 6 (24%) nu primeau tratament și 4 (16%) subiecți urmau terapie neregulat. Proporția femeilor care au raportat utilizarea regulată a aspirinei pentru prevenirea sau tratamentul bolilor cardiovasculare (BCV) a fost mai mare decât cea a bărbaților din același grup (73% versus 27%).

Istoricul de diabet zaharat. Am obținut următoarele date cu privire la diabet: un istoric pozitiv de diabet a fost identificat la 26 (9%) subiecți, cea mai afectată vârstă fiind cea ≥50 de ani – 24 (92%) persoane. Dintre subiecții diabetici, 16 (62%) primeau tratament antidiabetic regulat, în timp ce 10 (38%) îl primeau nesistematic.

Măsurători antropometrice

Valoarea medie a IMC în rândul populației studiate la ambele sexe a constituit 30,11 (IÎ 95%: 29,45-30,77): 29,2 (IÎ 95%: 28,25-30,10) la bărbați și 30,7 (IÎ 95%: 29,83-31,64) la femei. Obezitatea a fost unul dintre cei mai frecvenți factori de risc, fiind identificată la 145 (48%) subiecți. Totodată, 110 (32%) subiecți erau supraponderali și doar 60 (20%) erau normoponderali. În figura 2.3 sunt prezentate corelațiile pozitive dintre IMC și TAs, TAd, acidul uric, CIM.

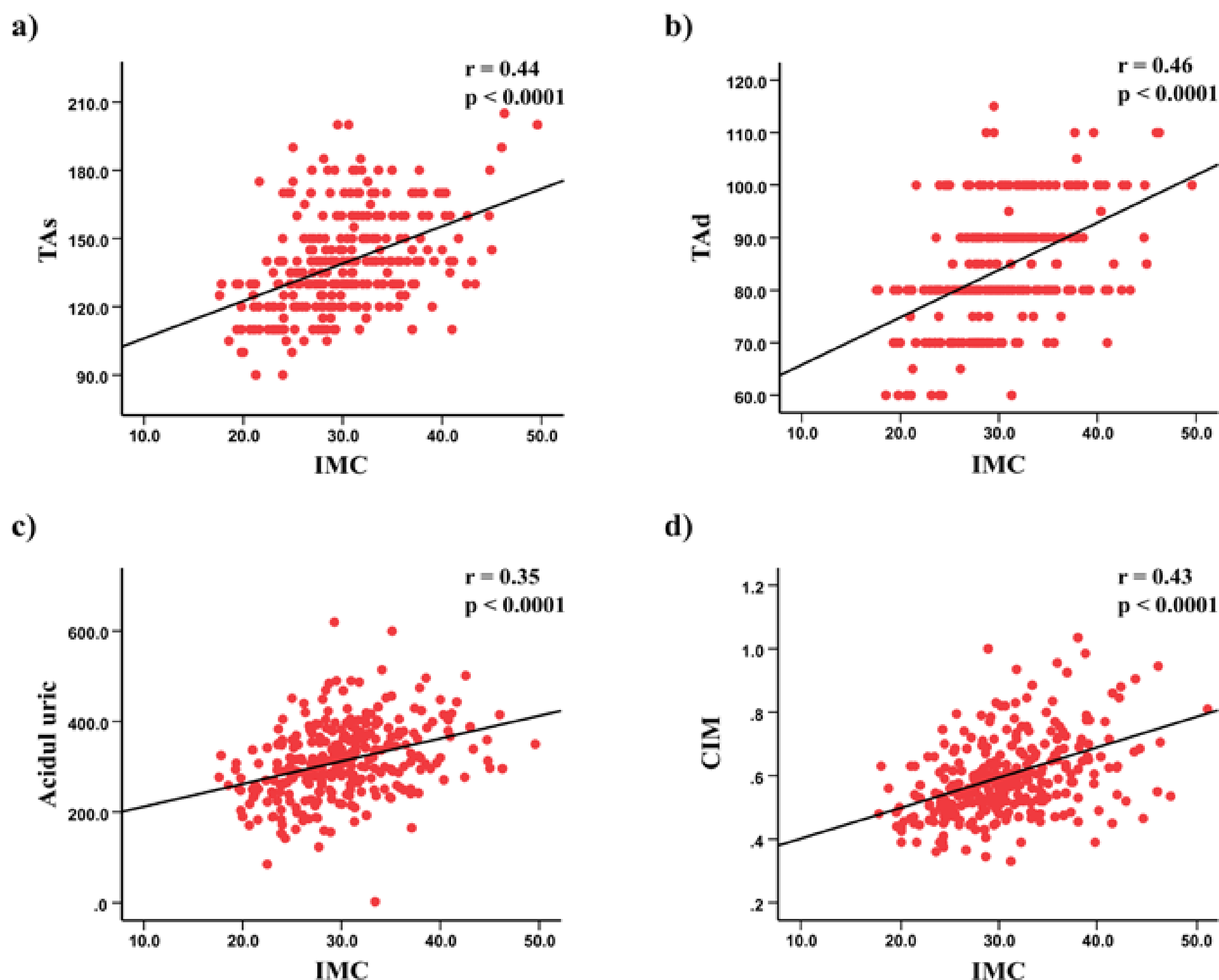


Figura 2.3. Diagrame de corelație între indicele de masă corporală și tensiunea arterială sistolică (a), tensiunea arterială diastolică (b), acidul uric (c) și complexul intima–media (d)

Obezitatea abdominală a fost prezentă la 75% din subiecți, cu o valoare medie a circumferinței abdominale la ambele sexe de 96,50 (IÎ 95%: 94,89-98,17): la femei – 94,8 (IÎ 95%: 92,7-97,7), la bărbați – 99,1 (IÎ 95%: 96,6-101,5). Circumferința abdominală a corelat pozitiv cu TAs, TAd, acidul uric și CIM (figura 2.4).

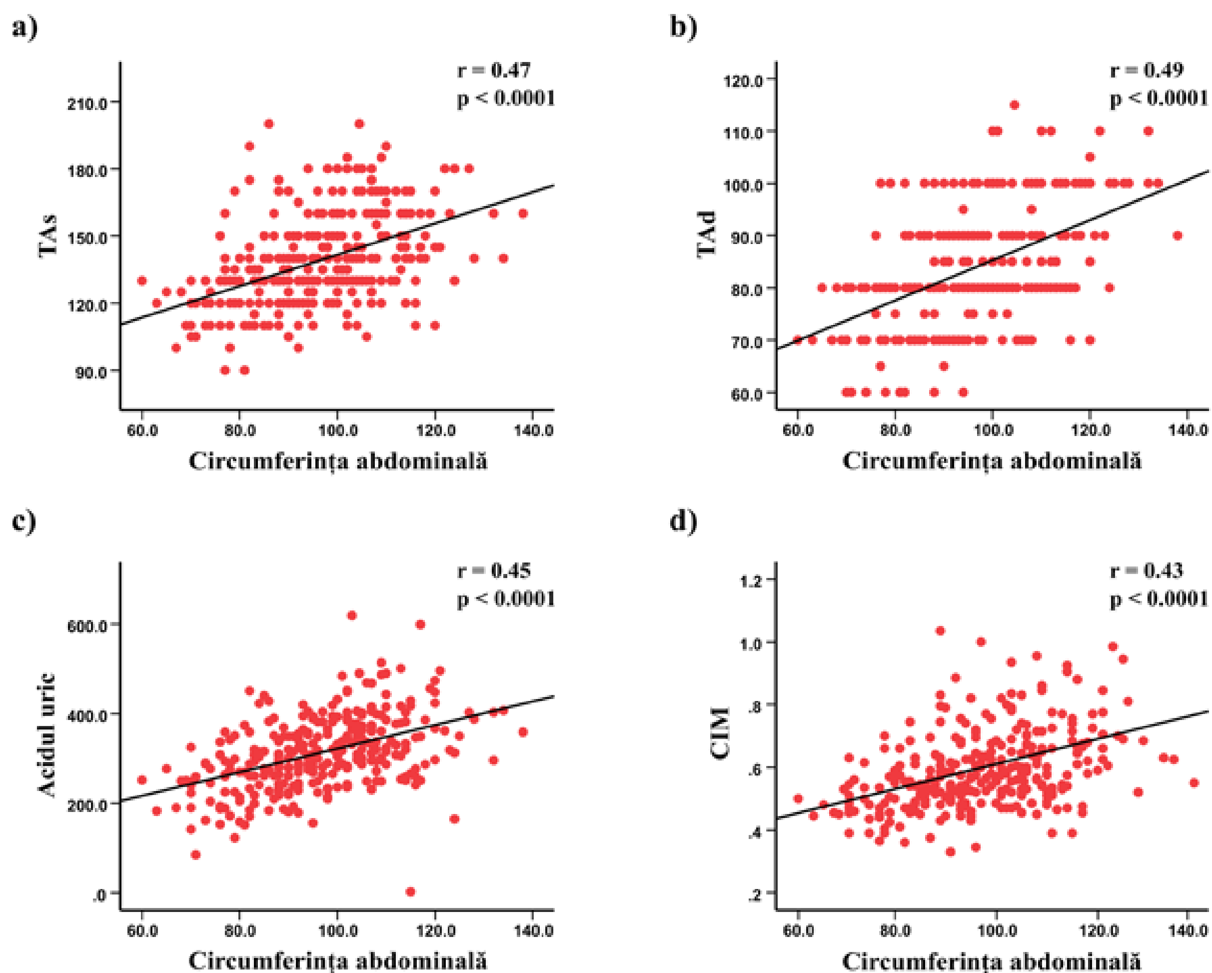


Figura 2.4. Diagrame de corelație între circumferința abdominală și tensiunea arterială sistolică (a), tensiunea arterială diastolică (b), acidul uric (c) și complexul intima–media (d)

Tabelul 2.1. Aspecte demografice și clinice ale subiecților participanți în studiu

	Total, n=300 (100%)	Femei, n=180 (60%)	Bărbați, n=120 (40%)	P
Vârsta, media ± DS	49.91±14.5	49.62±13,8	50.35±14.9	0,469
Statutul profesional, n (%):				
Șomer	39 (13)	18 (46.2)	21 (53.8)	
Angajat	160 (53.3)	103 (64.4)	57 (35.6)	
Pensionar	71 (23.7)	47 (66.2)	24 (33.8)	**0.015**
Student	30 (10)	12 (40)	18 (60)	
Studii, n (%):				
Medii	204 (68)	123 (60.3)	81 (39.7)	0.9
Superioare	96 (32)	57 (59.4)	39 (40.6)	
Fumatul, n (%):				
Fumător actual	31 (10.3)	3 (9.7)	28 (90.3)	
Fost fumător	39 (13)	3 (7.7)	36 (92.3)	
Nefumător	230 (76.7)	174 (75.7)	56 (24.3)	**0.0001**

Consumul de alcool, n (%):				
Nu consumă	129 (43)	100 (77.5)	29 (22.5)	**0.0001**
Consum moderat: <20-30 g/zi	143 (47.7)	73 (51)	70 (49)	
Consum abuziv: >20-30 g/zi	28 (9.3)	7 (25)	21 (75)	
Hipertensiune arterială, n (%):				
Da	131 (43.7)	83 (63.4)	48 (36.6)	0.513
Nu	159 (53)	92 (57.9)	67 (42.1)	
Nu cunoaște	10 (3.3)	5 (50)	5 (50)	
Diabet zaharat, n (%):				
Da	26 (8.7)	11 (42.3)	15 (57.7)	0.156
Nu	256 (85.3)	158 (61.7)	98 (38.3)	
Nu cunoaște	18 (6)	11 (61.1)	7 (38.9)	
Fibrilație atrială, n (%):				
Da	25 (8.3)	13 (52)	12 (48)	0.546
Nu	192 (64)	114 (59.4)	78 (40.6)	
Nu cunoaște	83 (27.7)	53 (63.9)	30 (36.1)	
Boală ischemică a inimii, n (%):				
Da	40 (13.3)	31 (77.5)	9 (22.5)	**0.026**
Nu	204 (68)	113 (55.4)	91 (44.6)	
Nu cunoaște	56 (18.7)	36 (64.3)	20 (35.7)	
Istoric familial de AVC, n (%):				
Da	90 (30)	57 (63.3)	33 (36.7)	0.742
Nu	198 (66)	116 (58.6)	82 (41.4)	
Nu cunoaște	12 (4)	7 (58.3)	5 (41.7)	
Istoric familial de infarct miocardic, n (%):				
Da	49 (16.3)	27(55.1)	22 (44.9)	0.63
Nu	219 (73)	135 (61.6)	84 (38.4)	
Nu cunoaște	32 (10.7)	18 (56.3)	14 (43.7)	
IMC, media ± DS, kg/m²	30.1±5.8	30.7±6.2	29.2±5.1	**0.022**
IMC >30 kg/m², media ± DS	34.8±4.1	35.6±4.3	33.6±3.4	**0.003**
Circumferința abdominală (cm)	96.5±14.4	94.8±14.7	99.1±13.7	**0.011**
Obezitatea abdominală (≥80 cm – femei; ≥94 cm – bărbați), media ± DS	101.87±11.7	99.2±11.8	107.23±9.41	**0.0001**

Notă. IMC – indice de masă corporală; DS – deviația standard.

Măsurători biochimice

Niveluri de hemoglobină glicată (HbA1c) și glicemie bazală. Valoarea medie a glicemiei bazale a constituit 5,42 mmol/L (IÎ 95%: 5,27-5,58), inclusiv valorile la subiecții cu tratament antidiabetic: 5,59 mmol/L la bărbați (IÎ 95%: 5,30-5,88) și 5,31 mmol/L (IÎ 95%: 5,14-5,48) la femei. Valoarea medie a HbA1c a fost de 5,71 (IÎ 95%: 5,62-5,81): pentru femei – 5,69 (IÎ 95%: 5,58-5,79), pentru bărbați – 5,75 (IÎ 95%: 5,58-5,93). Valori crescute ale HbA1c au fost identificate la 7% din populația studiată, dintre care 36% femei și 64% bărbați.

Nivelul de colesterol. Valoarea medie a colesterolului total la populația studiată a constituit 5,44 mmol/L (IÎ 95%: 5,31-5,56), cea a colesterolului HDL – 1,49 mmol/L (IÎ 95% : 1,45-1,54), a colesterolului LDL – 3,80 mmol/L (IÎ 95%: 3,69-3,92). Colesterolul total a fost crescut în 32% și colesterolul LDL în 58% cazuri. Colesterolul HDL a fost scăzut la 9% din subiecți.

Nivelul proteinei C înalt sensibile și al homocisteinei. Valoarea medie a proteinei C înalt sensibile la populația studiată a fost de 4,05 mmol/L (IÎ 95% : 1,99-7,85), iar cea a homocisteinei a constituit 14,83 mmol/L (IÎ 95% : 13,44-15,93). Proteina C ănalt sensibilă a fost crescută la 28% subiecți și niveluri ridicate de homocisteină au fost depistate la 55%.

Investigații instrumentale

Rezultatele electrocardiografiei (ECG). Toți subiecții incluși în studiu au fost examinați prin ECG, care a identificat următoarele modificări: hipertrofie ventriculară stângă la 159 (53%) de subiecți, semne de infarct miocardic vechi la 3% și ischemie acută la 2%. Fibrilație atrială (FA) a fost identificată la 4% din subiecți (*tabelul 2.2*). Ritm sinusal normal a fost prezent la 95% din subiecți (65% femei și 35% bărbați), unde bradicardia sinusală a constituit 2% și tahicardia sinusală 7%.

Tabelul 2.2. Caracteristicile ECG la participanții în studiu

Caracteristicile ECG	Total, n=300	Femei, n=180	Bărbați, n=120	P
Frecvența cardiacă, media ± DS	72.6±14.9	73.1±12.5	71.8±18.0	0.052
Hipertrofia ventriculară stângă, n (%)	159 (53)	104 (65.4)	55 (34.6)	**0.045**
Fibrilația atrială, n (%)	13 (4.3)	5 (38.5)	8 (61.5)	0.147

Dopplerografia vaselor carotide. Plăci aterosclerotice au fost identificate la 76 (25%) de subiecți, cu o vârstă medie de 62,05 de ani (IÎ 95% : 60,36-63,75): 61,32 (IÎ 95% : 58,87-63,78) la bărbați și 62,64 (IÎ 95%: 60,32-65,17) la femei. Diferențele dintre caracteristicile subiecților în funcție de prezența/absența plăcilor carotidiene sunt prezentate în tabelul 2.3. Numărul total de plăci în artera carotidă internă (ACI) și în artera carotidă comună (ACC) în funcție de sex este prezentat în tabelul 2.4.

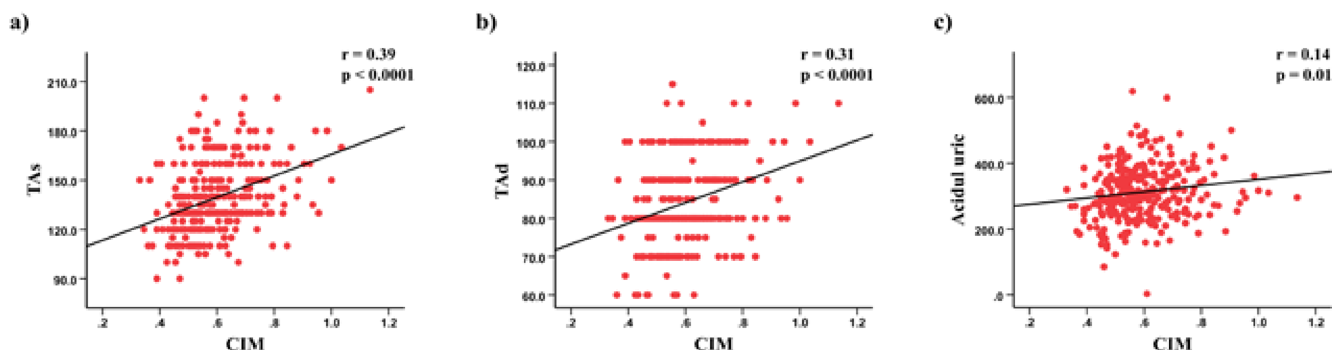


Figura 2.5. Diagrame de corelație între complexul intima–media și tensiunea arterială sistolică (a), tensiunea arterială diastolică (b) și acidul uric (c)

Valoarea medie a CIM din dreapta și din stânga a constituit 0,59 mm (IÎ 95%: 0,57-0,60), iar suprafața totală medie a plăcii a fost de 32,62 mm^2 (IÎ 95%: 26,61-38,59). CIM a corelat pozitiv cu TAs, TAd și acidul uric (*figura 2.5*). Majoritatea (97%) subiecților au prezentat o stenoză sub 50%.

Tabelul 2.3. Caracteristicile subiecților în funcție de prezența/absența plăcilor aterosclerotice în arterele carotide

Caracteristici	Prezența plăcilor aterosclerotice	Absența plăcilor aterosclerotice	P
Total, n (%)	76 (25.4)	224 (74.6)	-
Bărbați, n (%)	38 (50)	82 (36.6)	**0.043**
Femei, n (%)	38 (50)	142 (63.4)	
Vârstă, media ± DS	61.9±7.3	45.8±13.7	**0.0001**
Grupe de vârstă, n (%):			
18-49 de ani	3 (3.9)	119 (53.1)	0,67
≥50 de ani	73 (96.1)	105 (46.9)	
Fumători, n (%)	12 (15.7)	19 (8.4)	-
Diabet, n (%)	13 (17.1)	13 (5.8)	-
TAs, media ± DS, mmHg	150.7±21.5	135.2±20.1	**0.0001**
TAd, media ± DS, mmHg	90.4±11.2	82.3±90.3	**0.0001**
IMC, media ± DS, kg/m^2	31.4±5.3	29.7±5.9	**0.003**
Circumferința abdominală (cm)	102.6±13.0	94.4±14.3	**0.0001**
Glicemie bazală, media ± DS, mmol/L	5.9 ± 1.8	5.3 ± 1.1	**0.0001**
Colesterol total, media ± DS, mmol/L	5.6 ± 1.1	5.4 ± 1.1	**0.02**
Trigliceride, media ± DS, mmol/L	1.4 ± 0.7	1.3 ± 0.7	0.07
Colesterol HDL, media ± DS, mmol/L	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.4	**0.008**
Colesterol LDL, media ± DS, mmol/L	4.1 ± 1.0	3.7 ± 1.0	**0.009**
Acid uric, media ± DS, µmol/L	332.2 ± 93.4	306.2 ± 78.1	**0.018**
Homocisteină, media ± DS, mmol/L	14.5 ± 4.1	12.8 ± 5.0	**0.001**
Proteina C înalt sensibilă, media ± DS	4.2 ± 6.9	3.9 ± 15.2	**0.001**

Tabelul 2.4. Numărul de plăci în artera carotidă internă și în artera carotidă comună în funcție de sexul subiecților luați în studiu

Numărul de plăci, ACI și ACC	Bărbați		Femei	
	n	%	n	%
1	15	20	26	34
2	14	18	7	9
≥3	9	12	5	7

În ciuda progreselor obținute în tratamentul AVC, prevenirea eficientă rămâne cea mai bună abordare pentru reducerea urmărilor acestei afecțiuni, în special prevenția primară, deoarece mai mult de 76% din cazurile de AVC sunt evenimente primare [9]. După cum a fost menționat, în apariția AVC sunt implicați multipli factori de risc, iar un studiu caz-control internațional a arătat că există 10 factori de risc responsabili de 90% din cazurile de AVC, și anume:

1) hipertensiunea arterială,
2) diabetul zaharat,
3) cauze cardiace,
4) statutul de fumător,
5) obezitatea abdominală,
6) hiperlipidemia,
7) inactivitatea fizică,
8) consumul de alcool,
9) alimentația necorespunzătoare,
10) stresul psihosocial și depresia [10].

Mulți dintre acești factori de risc modificabili pot fi înlăturați sau controlați prin adoptarea unui stil de viață sănătos sau prin utilizarea medicamentelor [4]. Rezultatele studiului nostru au arătat că unul dintre factorii de risc întâlniți cel mai frecvent a fost obezitatea abdominală, care este considerată un factor de risc independent în apariția AVC [11]. Mai mult decât atât, mai multe studii au demonstrat că obezitatea abdominală, comparativ cu cea generală, este mai puternic asociată cu riscul de AVC [12]. În schimb, într-un studiu s-a demonstrat că IMC a fost asociat semnificativ cu AVC numai la bărbați, pe când raportul talie/șold a fost un predictor independent la femei [9]. Având în vedere vârsta și sexul, un studiu a raportat că greutatea excesivă (conform IMC) și adipozitatea abdominală (conform circumferinței abdominale) au fost asociate cu riscul de AVC la bărbații mai în vârstă, comparativ cu femeile [13]. De asemenea, dependența de sexul persoanei a fost demonstrată într-un alt studiu ce a arătat că asocierea între obezitatea abdominală și riscul de AVC a fost mai puțin accentuată la femei, comparativ cu bărbații [12].

Descoperiri similare au fost raportate de o altă cercetare, care nu a evidențiat diferențe între obezitatea abdominală și cea generală ca factori de predicție a AVC la femei [14].

Obezitatea este un factor de risc pentru diferite boli cardiovasculare [15] și este o afecțiune care poate fi prevenită; cu toate acestea, incidența obezității s-a triplat din 1975 până în prezent [16]. Obezitatea abdominală și cea generală sunt recunoscute ca factori de risc pentru TA ridicată [17], iar în studiul nostru ambele au corelat semnificativ statistic cu TA sistolică și cea diastolică. Rezultatele cercetării noastre au arătat că obezitatea generală a fost mai răspândită printre femei decât printre bărbați și că atât obezitatea generală, cât și cea abdominală au crescut odată cu înaintarea în vârsta, cel mai frecvent întâlnindu-se în grupa de vârstă ≥50 de ani. Obezitatea generală la această vârstă a fost identificată la 74% subiecți, comparativ cu 26% subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani, iar obezitatea abdominală în grupa de vârstă ≥50 ani a fost identificată la 69%, față de 31% subiecți din grupa 18-49 de ani. De asemenea, am determinat o diferență semnificativă între obezitatea abdominală și cea generală în funcție de sex. Totodată, se știe că vârsta este considerată unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru AVC [9]. Astfel, rezultatele studiului nostru au demonstrat corelații semnificative între vârstă și valorile TA sistolice și diastolice, valorile acidului uric, valorile CIM, IMC și ale circumferinței abdominale.

Al doilea factor de risc, în funcție de frecvență, a fost hipercolesterolemia, identificată mai frecvent la femei decât la bărbați (61% versus 39%). Există opinii diferite cu privire la creșterea colesterolului total ca factor de risc pentru AVC, unele studii indicând colesterolul total ridicat ca un factor de risc pentru AVC ischemic [18, 19], în timp ce alte studii au arătat o relație nesemnificativă între colesterolul total și AVC [20, 21].

Nivelul crescut de homocisteină din sânge este considerat un factor de risc modificabil pentru bolile cardiovasculare și chiar creșterile ușoare până la moderate sunt asociate cu un risc cardiovascular înalt [20, 21]. De asemenea, hiperhomocisteinemia este asociată cu un risc crescut de ateroscleroză carotidiană și AVC [9]. În cercetarea noastră am identificat valori ridicate ale homocisteinei la 58% subiecți, 52% din care au avut plăci aterosclerotice și, în plus, am observat corelații pozitive între nivelurile de homocisteină și TA sistolică. Există studii care leagă nivelurile de homocisteină cu TA, în special TA sistolică [22–28] și riscul de hipertensiune arterială [26]. Cu toate acestea, alte studii au raportat că nivelurile crescute de homocisteină la indivizii hipertensivi este mai degrabă un fenomen concomitent decât un precursor al HTA [28].

La nivel mondial, numărul de persoane cu TA ridicată s-a dublat din 1975 [16]. HTA este principalul factor de risc pentru mortalitate prin boli cardiovasculare, determinând mai mult de 7 milioane de decese anual la nivel mondial, și mai este considerat unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru AVC [9, 29]. În studiul nostru, hipertensiunea arterială a fost al cincilea factor de risc după frecvență, fiind identificat la 43% subiecți, din care 85% au prezentat semne de hipertrofie ventriculară stângă. Despre hipertrofia ventriculară stângă se cunoaște că este un marker și un factor ce contribuie la evenimentele coronariene, AVC, insuficiență cardiacă, boală arterială periferică și mortalitate cardiovasculară la pacienții cu HTA [30].

Creșterea CIM este un alt factor asociat cu risc crescut de AVC [31]. IMT poate fi considerat un integrator timpuriu comun al diferitor factori de risc tradiționali pentru AVC asupra peretelui arterial [32]. Am studiat relațiile dintre CIM și alți factori de risc pentru AVC și am determinat asocieri semnificative între CIM și valorile TA sistolice și diastolice, IMC și valorile circumferinței abdominale.

În literatura de specialitate este menționat faptul că boala vasculară carotidiană și AVC sunt puternic asociate și cu nivelurile ridicate de acid uric [33], ceea ce am observat și în studiul nostru, identificând o corelație puternică între IMT și valorile acidului uric. Am făcut mai multe descoperiri interesante atunci când am comparat subiecții cu plăci carotidiene cu cei fără acestea. Astfel, am observat că subiecții cu plăci carotidiene erau mai în vârstă, mai obezi și cu valori mai mari ale TA sistolice și diastolice. În plus, în cazul factorilor de risc precum colesterolul total, colesterolul LDL, homocisteina și hsCRP, care sunt incriminați procesului de aterogeneză, au fost identificate diferențe semnificative statistic între subpopulația cu plăci și cea fără plăci carotidiene.

Concluzionând, putem afirma că accidentul vascular cerebral rămâne o boală devastatoare în Europa și în întreaga lume, în ciuda îmbunătățirilor majore din ultimele decenii, survenite în management. Consecințele negative din ce în ce mai grave ale AVC sugerează ferm că strategiile de prevenire a AVC implementate în prezent nu sunt suficient de eficiente și că sunt necesare strategii noi. De asemenea, pentru îmbunătățirea prevenției primare și secundare a AVC sunt indispensabile o mai bună identificare și o înțelegere a factorilor de risc.

Rezultatele studiului nostru reflectă un spectru larg de factori de risc pentru AVC, iar obezitatea abdominală, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, obezitatea generală și hipertensiunea arterială sunt cei mai frecvenți factori de risc la populația studiată. Aceste rezultate indică prezența factorilor de risc modificabili și necesitatea elaborării strategiilor de prevenire primară, care să reducă la minimum consecințele AVC în rândurile populației din Republica Moldova.

2.2. Ateroscleroza – factor predictor pentru accidentul vascular cerebral

Ateroscleroza este o boală inflamatorie cronică, în care peretele arterei se îngroașă ca urmare a acumulării de colesterol, macrofage și celule musculare netede (SMC), în cele din urmă restricționând fluxul de sânge prin artere. Este principala cauză a afectării coronariene și cerebrovasculare, rezultând în apariția atacului de cord și, respectiv, a accidentului vascular cerebral [34]. Efectele și complicațiile aterosclerozei asupra creierului, inimii, extremităților și a altor organe constituie cauza majoră a morbidității și a mortalității în țările vestice, fiind responsabile de 1/3 din decesele printre persoanele cu vârsta cuprinsă între 35 și 65 de ani. Bolile asociate aterosclerozei sunt unele dintre cele mai importante afecțiuni ce contribuie la povara globală a patologiilor la nivel mondial [35]. Într-un studiu efectuat asupra persoanelor asimptomatice cu vârste cuprinse între 40 și 54 de ani, aproape o treime au prezentat dovezi ultrasonografice de ateroscleroză în arterele carotide [36]. Ateroscleroza carotidiană reprezintă o problemă majoră de sănătate și este unul dintre factorii

etiologici ai AVC, astfel ateroscleroza vaselor mari extracraniene și intracraniene reprezentând aproximativ 20% din cazurile de AVC ischemic [37].

Disfuncția endotelială este un marker timpuriu al aterosclerozei, fiind cauza permeabilității crescute, adeziunii leucocitare, trombozei, proliferării musculaturii vasculare netede și favorizând totodată un status vasoconstrictor și proinflamator prin substanțele pe care le secretă. Disfuncția endotelială însoțește diferite stări cu risc cardiovascular înalt, precum fumatul, obezitatea, hiperhomocisteinemia, sindroamele coronariene, dislipidemia, hipertensiunea arteriala, diabetul zaharat [38]. Disfuncția endotelială este o componentă fundamentală în procesul de ateroscleroză. Prezența sa este un factor de risc pentru dezvoltarea evenimentelor clinice și poate reprezenta un marker al aterotrombozei. De asemenea, disfuncția endotelială determină vulnerabilitatea crescută a plăcii, poate declanșa ruperea plăcii, favorizând formarea trombului.

Evaluarea funcției endoteliale este un marker util pentru boala aterosclerotică vasculară. Există diferite metode de evaluare: aprecierea reactivității cerebrovasculare la L-arginină și determinarea unor biomarkeri, cum ar fi microalbuminuria, funcția trombocitară și proteina C reactivă (PCR). Disfuncția endotelială a fost observată la pacienții cu AVC și a fost legată de fiziopatologia, subtipurile, severitatea și evoluția clinică a AVC [39].

Proteina C reactivă este unul dintre markerii inflamației, rolul căreia a fost deosebit de bine studiat, deoarece există totuși unele dovezi că PCR este o proteină în fază acută, care poate contribui direct la riscul de AVC. PCR monomerică interacționează cu alți mediatori imunitari pentru a activa trombocitele și fracțiile proteice ale complementului. Funcțional, fiecare subunitate monomerică PCR are un receptor și un efector. Receptorul se poate lega la un șir divers de grupuri structurale, ceea ce induce o modificare conformațională care-i permite efectorului să activeze calea complementului prin legarea la receptorii C1q și Fc, dintre care unele se găsesc pe celulele endoteliale. Prin acest și alte mecanisme, PCR, citokinele și alți mediatori inflamatori pot contribui direct la riscul de AVC [40]. Nivelurile înalte ale biomarkerilor inflamației au fost asociate cu un risc crescut de AVC, la fel cum au fost asociate cu riscul altor boli cardiovasculare. Totodată, motivul asocierii inflamației cu riscul de AVC rămâne incert, o cauză ar fi ateroscleroza, care este recunoscută că are un caracter extrem de inflamator, deoarece placa ateromatoasă conține niveluri ridicate de macrofage activate/monocite, precum și niveluri înalte de mediatori ai inflamației, iar infiltrarea monocitelor în plăci poate da naștere la celule de spumă, care pot juca un rol important în instabilitatea plăcii [39].

Modificările aterosclerotice ale vaselor încep foarte timpuriu pe parcursul vieții, iar rata de progresare variază între subiecți în funcție de gradul de expresie a factorilor de risc modificabili/nemodificabili sau a factorilor de mediu [35, 41, 42]. Scorurile de risc, care combină prezența factorilor de risc la nivel individual, pot prezice probabilitatea evenimentelor cardiovasculare, însă metodele capabile de a măsura direct impac-

tul proceselor aterosclerotice asupra vaselor sangvine prezintă alternative interesante. Măsurarea grosimii complexului intima–media (CIM) al arterelor carotide este una dintre cele mai atractive metode, permițând vizualizarea directă a peretelui vasului [35, 42]. CIM este definit ca o imagine caracteristică a peretelui arterial în modul B, alcătuită din două linii ecogene paralele, separate de un spațiu hipoecogen. Distanța dintre cele două linii reflectă grosimea intima–media, o măsură combinată a straturilor intima și media ale peretelui arterial [43]. Deși CIM poate fi măsurat cu ușurință în alte vase, cum ar fi arterele femurale sau radiale, majoritatea datelor literaturii susțin că CIM al arterei carotide comune este mai sigur, mai accesibil de măsurat și mai mult influențat de factorii de risc vasculari decât CIM al bulbului sau al arterei carotide interne. Variabilitatea CIM, influențată de factorii de risc vasculari, a arterelor carotide comune este de 27%, comparativ cu variabilitatea bulbului și a arterei carotide interne, ce constituie 11% și, respectiv, 8% [35].

În ceea ce privește utilizarea ca marker de risc pentru populație, o primă metaanaliză din studiile disponibile până în 2006 a arătat că pentru fiecare creștere a CIM cu 0,1 mm, riscul de accident vascular cerebral crește cu 15%, iar riscul de infarct miocardic – cu 18% [35, 44].

Creșterea în timp a CIM este prezentă la mai multe subpopulații, cum ar fi consumatorii de tutun, persoanele hipertensive, diabetice, persoanele cu hiperlipidemie, cele obeze și cu sindrom metabolic, subiecții cu boală reumatică, cei infectați cu HIV sau persoanele cu boală parodontală. Luând în considerare faptul că patologiile menționate reprezintă, de asemenea, factori de risc pentru accidentul vascular cerebral, rezultă că aprecierea grosimii CIM al arterelor carotide este o metodă necesară și utilă de evaluare și de estimare a riscului de apariție a AVC [35].

Un alt factor declanșator al evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare este prezența plăcilor aterosclerotice în arterele carotidiene. Conform unor date din literatură, plăcile aterosclerotice par a fi un predictor mai puternic al riscului cardiovascular, comparativ cu CIM. De asemenea, caracteristicile cantitative ale plăcilor, cum ar fi numărul lor, grosimea, suprafața plăcii și evaluarea tridimensională a volumului acesteia, par a fi mai sensibile în predicția riscului cardiovascular decât simpla determinare a prezenței plăcii [45]. Consensul european de la Mannheim a definit placa drept o structură focală ce pătrunde în lumenul arterial cu 0,5 mm sau 50% din complexul intima–media adiacentă, sau are grosimea ≥1,5 mm [45, 46].

Caracteristicile morfologice ale plăcilor aterosclerotice carotidiene, evaluate prin ultrasonografia Doppler duplex, de asemenea au o importanța deosebită ca factor predictor pentru AVC ischemic. Prin examinarea ultrasonografică se evaluează trei caracteristici morfologice de bază ale plăcilor aterosclerotice: ecogenitatea, omogenitatea și suprafața [47].

1. **Ecogenitatea** variază de la *anecogenă* (întunecată) până la *hiperecogenă* (deschisă sau luminoasă). Conform ecogenității, plăcile aterosclerotice sunt de mai multe tipuri. În 1993, clasificarea lui Gray-Weale

includea patru tipuri de placi aterosclerotice, dar a fost modificată de către Geroulakos, care a introdus al cincilea tip, și anume plăcile calcificate cu zone de umbră acustică, ce ascunde straturile mai profunde ale peretelui arterial și lumenul vasului. În prezent, clasificarea aceasta se folosește cel mai des sub denumirea de "clasificarea Gray-Weale modificată" și arată în felul următor [47, 48, 49]:

Tipul 1 – plăcile uniform anecogene sau hipoecogene (*figura 2.6*);

Tipul 2 – plăcile predominant hipoecogene (*figura 2.7*);

Tipul 3 – plăcile predominant hiperecogene (*figura 2.8*);

Tipul 4 – plăcile uniform hiperecogene (*figura 2.9*);

Tipul 5 – plăcile calcificate cu umbră acustică (*figura 2.10*).

În continuare sunt prezentate tipurile de plăci conform clasificării Gray-Weale modificate, imaginile fiind obținute în rezultatul examinării pacienților cu AVC în cabinetul de profilaxie al Secției de boli cerebrovasculare, Institutul de Medicină Urgentă [47].

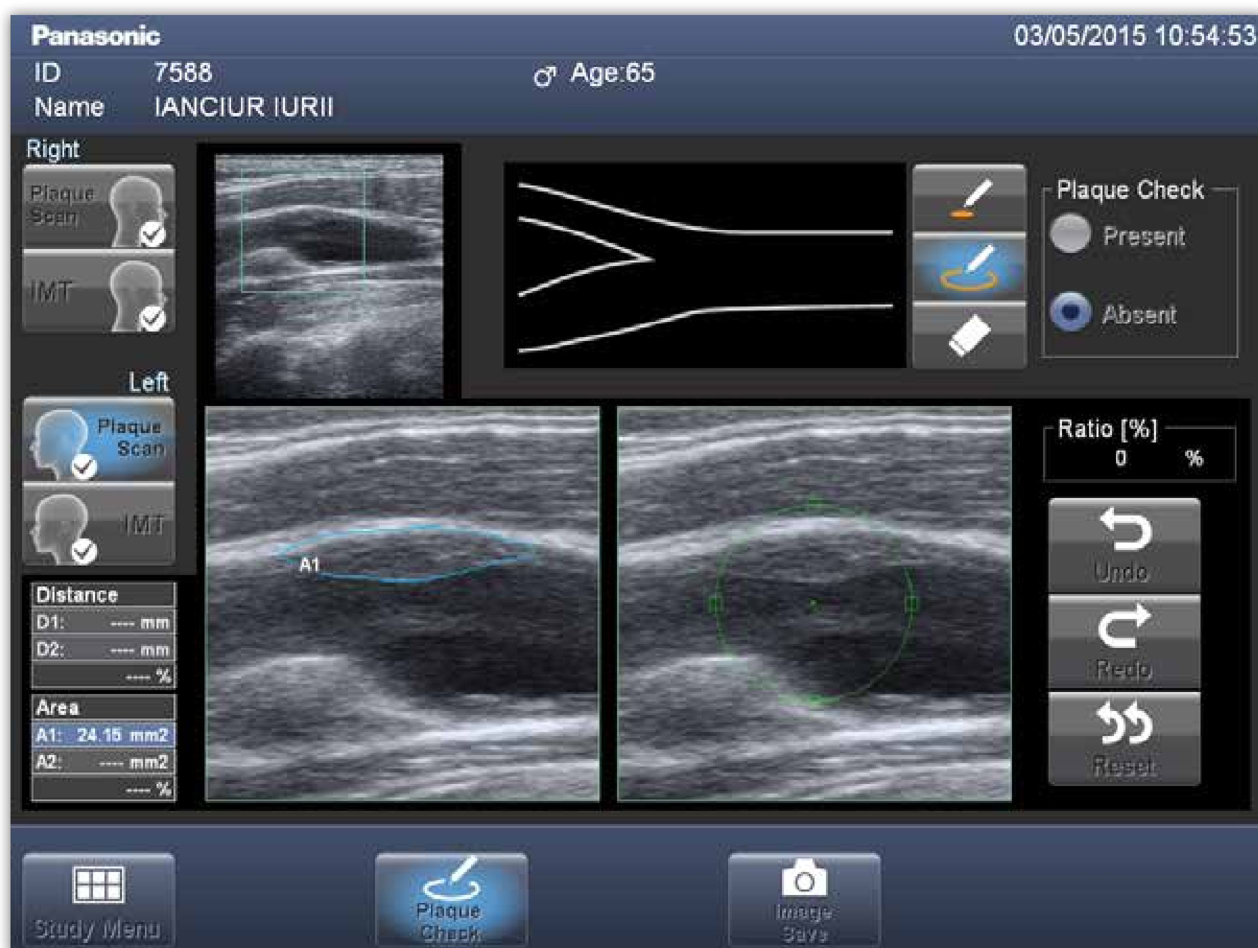


Figura 2.6 Pacientul I.I., 65 de ani. Diagnosticul: AIT in bazinul vertebro-bazilar. Placa hipoecogenă, omogenă – tipul 1, pe stânga, cu localizare în bulb

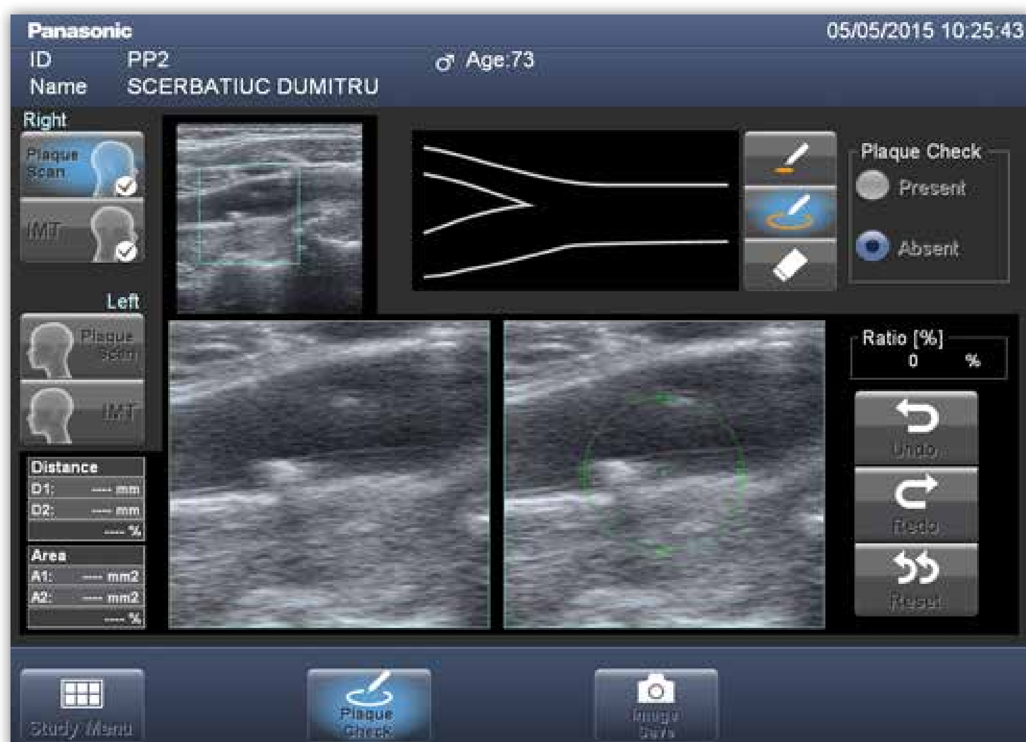


Figura 2.7. Pacientul Ș.D., 73 de ani. Diagnosticul: Micro-/macroangiopatie cerebrală. Placa eterogenă, preponderent hipoecogenă – tipul 2, pe stânga, localizată în bulb

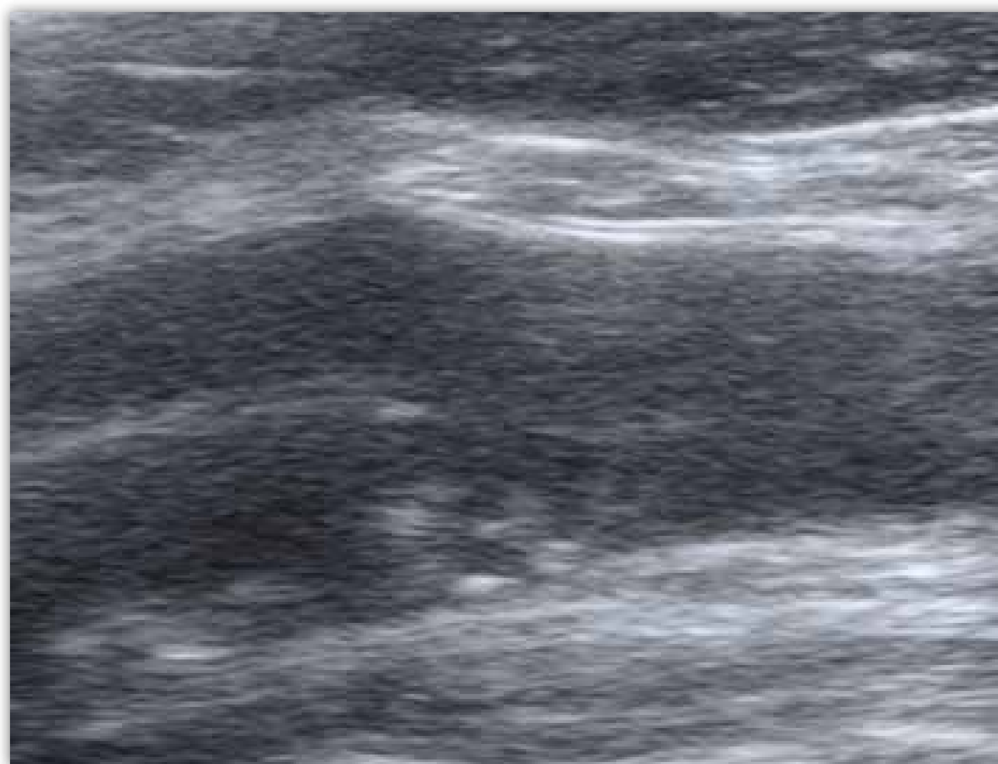


Figura 2.8. Pacientul L.M., 82 de ani. Diagnosticul: AVC ischemic repetat în bazinul ACM pe dreapta. Placa eterogenă, preponderent hiperecogenă – tipul 3, pe dreapta, localizată în bulb, cu trecere în ACI

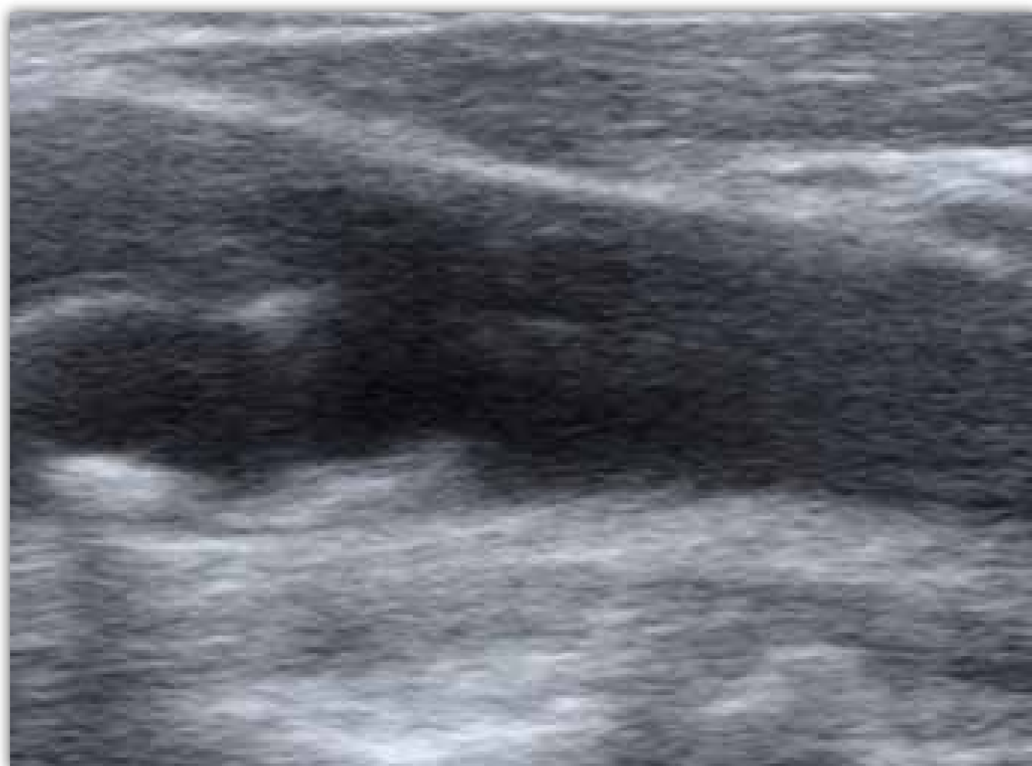


Figura 2.9. Pacienta B.E., 87 de ani. Diagnosticul: AVC ischemic în teritoriul ACM pe dreapta. Placa hiperecogenă, omogenă – tipul 4, pe dreapta, localizată în bulb, cu trecere în ACI

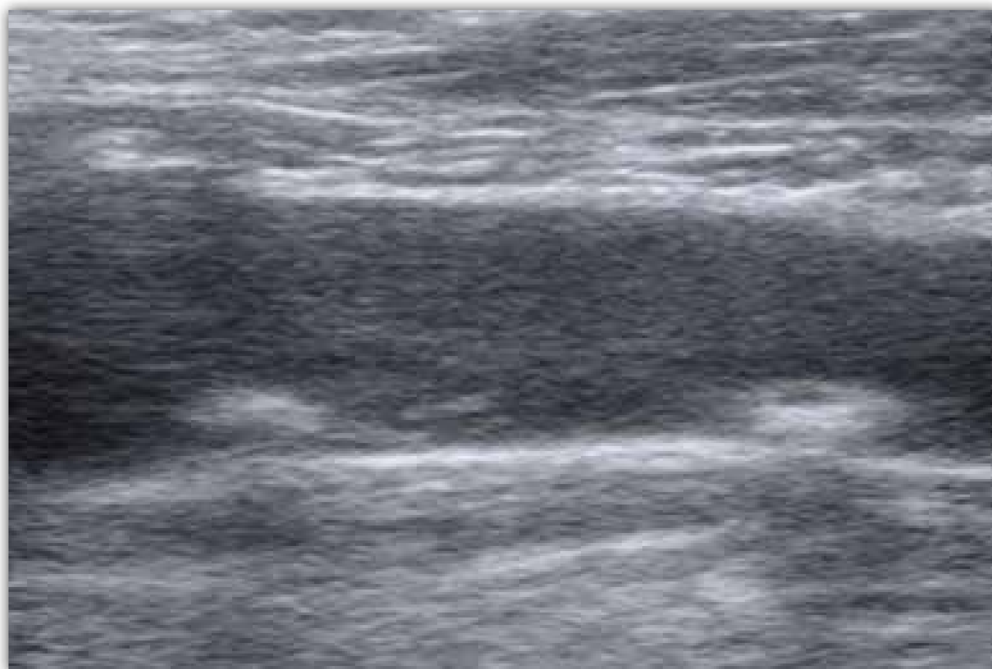


Figura 2.10. Pacientul D.B., 70 de ani. Diagnosticul: AVC ischemic în bazinul ACM pe stânga. Placa hiperecogenă, calcificată cu umbră acustică – tipul 5, localizată în lumenul ACC pe stânga

Caracteristicile morfologice ale plăcii aterosclerotice sunt strâns legate de riscul AVC. Cu cât mai joasă este ecogenitatea plăcii, cu atât mai înalt este riscul unui AVC. Plăcile anecogene se asociază cu riscul înalt

de evenimente vasculare ischemice, independent de gradul stenozei. Plăcile aterosclerotice de tipurile 1 și 2 se consideră plăci instabile, cu risc înalt de dezvoltare a unui AVC ischemic [49, 50].

2. Omogenitatea: după omogenitate, plăcile se divizează în *omogene* și *eterogene*. Primul tip se caracterizează prin ecogenitate uniformă, al doilea – prin prezența zonelor atât hipoecogene, cât și hiperecogene. Plăcile eterogene, comparativ cu cel omogene cu același grad de stenoză, sunt mai periculoase [47].

3. Suprafața plăcii: poate fi *regulată* (cu variații de înălțime până la 0,4 mm), *moderat neregulată* (cu variații de înălțime de la 0,4 mm până la 2 mm) sau *ulcerată* [49, 51]. A fost demonstrat că iregularitatea suprafeței plăcii, determinată ultrasonografic, indică un risc înalt pentru AVC ischemic, independent de alte caracteristici ale plăcii, gradul stenozei și alți factori de risc [47, 52]. Însă, conform opiniei altor autori, evaluarea ultrasonografică a suprafeței plăcii aterosclerotice nu are valoare semnificativă, deoarece se corelează mai puțin cu datele histopatologice decât ecogenitatea plăcii [47, 53].

Parametrii cantitativi ai plăcilor aterosclerotice cu valoare predictivă pentru riscul de AVC sunt aria totală a plăcilor în ACC și ACI și volumul total al plăcilor aterosclerotice. A fost demonstrat că aria totală a plăcilor aterosclerotice reprezintă un factor de prognostic mai sigur decât măsurarea indicelui IMT pe peretele distal al ACC, atât pentru bărbați, cât și pentru femei. Astfel, la pacienții cu aria totală a plăcilor egală cu 119 mm^2 se constată un risc crescut de aproape 40% de AVC, moarte și infarct miocardic în următorii 10 ani [47, 54]. Importanța aprecierii ariei totale a plăcilor aterosclerotice se explică prin faptul că îngroșarea complexului intima–media în multe cazuri se datorează hiperplaziei stratului muscular ca rezultat al acțiunii HTA, dar nu al schimbărilor aterosclerotice [47, 55]. În ceea ce privește volumul total al plăcilor aterosclerotice, acesta este un indice și mai valoros pentru evaluarea riscului de AVC ischemic, însă determinarea lui este posibilă numai cu ajutorul dispozitivelor cu funcție de vizualizare tridimensională a plăcilor [47, 56].

Totodată, a fost demonstrat că gradul stenozei de asemenea reprezintă un factor de risc al AVC, care poate fi determinat cu ajutorul ultrasonografiei Doppler. Stenoza carotidiană este cauza AVC în 8–15% cazuri [36, 47]. Conform criteriilor NASCET (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), stenozele cuprinse între 1% și 49% au fost definite ca fiind cu grad scăzut, între 50% și 69% – grad moderat, între 70% și 99% – grad înalt. NASCET a definit un risc de 26% pentru accidentele cerebrovasculare ipsilaterale timp de doi ani în prezența stenozei de peste 70%, riscul dat fiind dependent de gradul de stenoză. La persoanele cu stenoză simptomatică de 50-69% aflate la terapie antiplachetară, riscul accidentelor cerebrovasculare ipsilaterale la cinci ani este de 22,2%. Stenoza mai mică de 50% puțin probabil să provoace un accident cerebrovascular [57].

Procedurile utilizate pentru tratarea stenozei carotidiene includ endarterectomia carotidiană și stentarea carotidiană [58]. Abordarea pacientului cu ateroscleroza carotidiană se efectuează în baza mai multor criterii: gradul de stenoză, factorii de risc asociați, vârsta, comorbiditățile, localizarea stenozei. Societatea Europeană pentru Chirurgie Vasculară (ESVS) a actualizat ghidurile pentru managementul pacienților cu boală aterosclerotică carotidiană simptomatică sau asimptomatică, cu referire specifică la rolul celei mai bune terapii chirurgicale, al endarterectomiei carotidiene și a stentării arterei carotide.

Pentru pacienții simptomatici se recomandă efectuarea intervențiilor carotidiene cât mai curând posibil

după debutul simptomelor. Acest lucru se explică prin faptul că în primele 7-14 zile după debutul simptomelor riscul de recurență a AVC este cel mai mare. Se recomandă atât endarterectomia, cât și stentarea carotidiană, însă întâietate se acordă endarterectomiei, deoarece riscul de deces/accident vascular cerebral în primele 30 de zile a fost semnificativ mai mare în cazul stentării decât după endarterectomie (în special în primele 7-14 zile după debutul simptomelor). La pacienții asimptomatici, ghidurile ESVS din 2018 au fost primele care au recomandat ca endarterectomia/stentarea să fie direcționată către o cohortă mai mică de pacienți care pot fi „cu un risc mai mare de accident vascular cerebral" pe terapia medicală. Ca și în cazul pacienților simptomatici, ghidurile ESVS recomandă ambele proceduri, dar nivelurile de dovezi sunt iarăși ușor mai scăzute pentru stentare decât pentru endarterectomie, acest lucru datorându-se aceluiași risc mai crescut de deces și AVC în primele 30 de zile [59].

Nu în ultimul rând, la pacienții cu boală aterosclerotică este foarte important controlul factorilor de risc cum ar fi: tensiunea arterială, diabetul zaharat, utilizarea statinelor, abandonarea fumatului și utilizarea antiagregantelor (clopidogrel/aspirină) [36].

Luând în considerare faptul că ateroscleroza arterelor carotidiene reprezintă un factor de risc major în declanșarea AVC, devine stringentă necesitatea studierii ample a stărilor patologice care duc la apariția aterosclerozei, a metodelor de diagnostic și de tratament. După cum am menționat în subcapitolul anterior, în cadrul programelor de screening al factorilor de risc pentru AVC am evaluat și starea carotidelor, apreciind grosimea CIM, absența/prezența plăcilor aterosclerotice, tipul, localizarea și aria plăcii, numărul de plăci. În urma analizei celor 300 de subiecți din programul de screening desfășurat în octombrie – noiembrie 2015, am identificat 76 (25%) de subiecți cu plăci aterosclerotice, 45% dintre care aveau placi de tipurile I și II.

O altă direcție de cercetare a fost studierea relației dintre grosimea complexului intima–media, ce reprezintă un predictor important în apariția AVC, și a altor factori de risc pentru patologia cerebrovasculară, obținând corelații semnificative statistic între CIM și diferite variabile clinice și de laborator. Astfel, CIM s-a corelat semnificativ cu: tensiunea arterială sistolică (r=0,43, p=0,00) și cea diastolică (r=0,34, p=0,00), indicele masei corporale (r=0,40, p=0,00), circumferința abdominală (r=0,46, p=0,00), hemoglobina glicată (r=0,24, p=0,00), colesterolul total (r=0,14, p=0,01), colesterolul LDL (r=0,20, p=0,00), colesterolul HDL (r= -0,18, p=0,00) și fibrinogenul (r=0,24, p=0,00).

Putem concluziona că ateroscleroza carotidiană reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Ultrasonografia vaselor carotidiene este o metodă relativ ieftină, neinvazivă și foarte importantă în diagnosticul și în monitorizarea cazurilor de boală ateromatoasă a vaselor. Luând în considerare rezultatele obținute în studiul nostru, susținem că CIM poate fi considerat un integrator comun timpuriu al efectelor mai multor factori de risc asupra peretelui arterial. Caracteristicile morfologice ale plăcilor aterosclerotice carotidiene, evaluate prin ultrasonografie, au o importanță deosebită ca factor predictor pentru AVC ischemic, tipurile 1 și 2 fiind cele mai vulnerabile și cu risc înalt de AVC. Iar problema managementului chirurgical al revascularizării cerebrale la pacienții care au suportat AVC, în particular timpul efectuării, indicațiile pentru intervenția chirurgicală, tipul intervenției, monitoringul postoperatoriu (perioada, intervalul vizitelor), medicația administrată până și după intervenție, necesită o abordare multidisciplinară, complexă și individualizată.

2.3. Aprecierea incidenţei sindromului metabolic în rândurile populaţiei Republicii Moldova

Maladiile metabolice demonstrează o creștere alarmantă pe plan mondial în ultimele decenii, ele fiind direct responsabile de circa 32 milioane de decese de cauză vasculară, care se înregistrează anual [60, 61]. Sindromul metabolic (SM) este considerat astăzi una dintre cauzele majore de morbiditate și mortalitate vasculară în țările dezvoltate, dar și în cele în curs de dezvoltare. O metaanaliză a unor ample studii populaționale demonstrează că prezența SM determină o creștere cu 27-37% a riscului de mortalitate totală și cu 65-93% a riscului de boală cardio-/cerebrovasculară [62, 68]. Conform datelor din literatura de specialitate, la peste 50% din pacienții cu evenimente vasculare acute se atestă criteriile sindromului metabolic [64, 65, 66], iar prezența dereglărilor ce constituie SM determină agravarea bolilor vasculare și perturbarea statutului cognitiv al persoanelor cu acest sindrom [67].

În ultima perioadă s-a constatat o creștere a interesului față de sindromul metabolic, acesta reprezentând o constelație de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară, în general, și cea cerebrovasculară, în particular. Gruparea diferitor anomalii metabolice, ca HTA, hiperglicemia și hiperuricemia, a fost observată la unii pacienți încă în anul 1923. În 1988, Reaven a introdus termenul ”sindromul X” pentru acest conglomerat de anomalii metabolice, inclusiv intoleranța la glucoză, HTA, dislipidemia, problema fiziopatologică de bază fiind rezistența la insulină [69, 70]. Din 1988 și până astăzi, au fost efectuate mai multe cercetări în vederea înțelegerii fiziopatologiei, epidemiologiei, implicațiilor de prognosticare și strategiilor terapeutice.

Există mai multe definiții ale sindromului metabolic, însă la ora actuală este recomandată utilizarea definiției propuse în 2009 de Asociația Americană a Inimii, Institutul Național pentru Inimă, Plămâni și Sânge și Federația Internațională de Diabet (American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute și International Diabetes Federation), care conţine cinci criterii de diagnostic [65]. Prezenţa a minimum trei criterii din următoarele cinci permit stabilirea diagnosticului de SM:

1. Creșterea circumferinței abdominale ≥94 cm pentru bărbați și ≥80 cm pentru femei.
2. Nivel crescut al trigliceridelor (sau tratament specific pentru hipertrigliceridemie) ≥150 mg/dl (1,7 mmol/l).
3. Nivel scăzut de colesterol HDL (sau tratament specific pentru colesterol HDL scăzut).
4) HTA (sau tratament antihipertensiv): TA sistolică ≥130 mmHg și/sau TA diastolică ≥85 mmHg.
5) Nivel crescut al glicemiei a jeun (sau tratament pentru hiperglicemie) ≥100 mg/dl (≥5,6 mmol/l).

În Republica Moldova au fost efectuate puţine studii asupra prevalenţei sindromului metabolic. Unul dintre ele ne prezintă o prevalenţă de 23,7% a SM definit conform criteriilor IDF (2005) [71]. Astfel, prevalența SM în grupa de vârstă de până la 30 de ani a constituit 6,0%, în cea între 30 și 50 de ani – 14,8%, iar printre persoanele cu vârsta peste 50 de ani – 36,2% conform acestor criterii [63].

În 2015 au fost studiați subiecții adulți dintr-o localitate rurală din centrul țării. Selectarea acestei localități a fost făcută pe baza criteriilor demografice și datorită existenței unui centru medical corespunzător desfășurării studiului. Studiul a analizat inițial datele culese pentru 300 de subiecți adulți care au participat

în *Proiectul de prevenire a accidentului vascular cerebral*, desfășurat în perioada octombrie – noiembrie 2015. Apoi au fost reevaluate elementele clinice care definesc SM pentru populația dată, cu selectarea ulterioară a 108 persoane.

Pentru fiecare participant a fost completată o fișă individuală ce cuprindea: vârsta; sexul; elemente ale stilului de viață (statutul de fumător, activitatea fizică practicată, consumul de băuturi alcoolice, tipul regimului alimentar); antecedente personale patologice; parametri antropometrici: greutatea, înălțimea, circumferința abdominală (CA), indicele masei corporale (IMC); TA sistolică și cea diastolică; parametri biochimici: glicemia à jeun, colesterolul total, colesterolul HDL, trigliceridele serice à jeun. Pacienții au beneficiat de două vizite medicale. La prima vizită au fost informați cu privire la cercetarea inițiată, s-a obținut acordul scris liber consimțit de a participa în studiu, respectând Declarația de la Helsinki, după care s-a efectuat consultul clinic (examenul de bilanț). La a doua vizită au fost recoltate probele biologice.

Date demografice

Prevalența sindromului metabolic în rândul populației studiate constituie 36%, fiind nesemnificativ mai mare la bărbați – 38,33% versus 34,44% (p=0,51). Prevalența SM crește semnificativ către vârsta de 50-60 de ani (*figura 2.11*). Peste 88,8% din subiecți erau căsătoriți. Având în vedere faptul că studiul a fost efectuat în mediul rural, 64,8% din subiecți au declarat că au studii medii, iar salariații au fost cel mai bine reprezentați – 48,15%, fiind urmați de pensionari cu 35,2%.

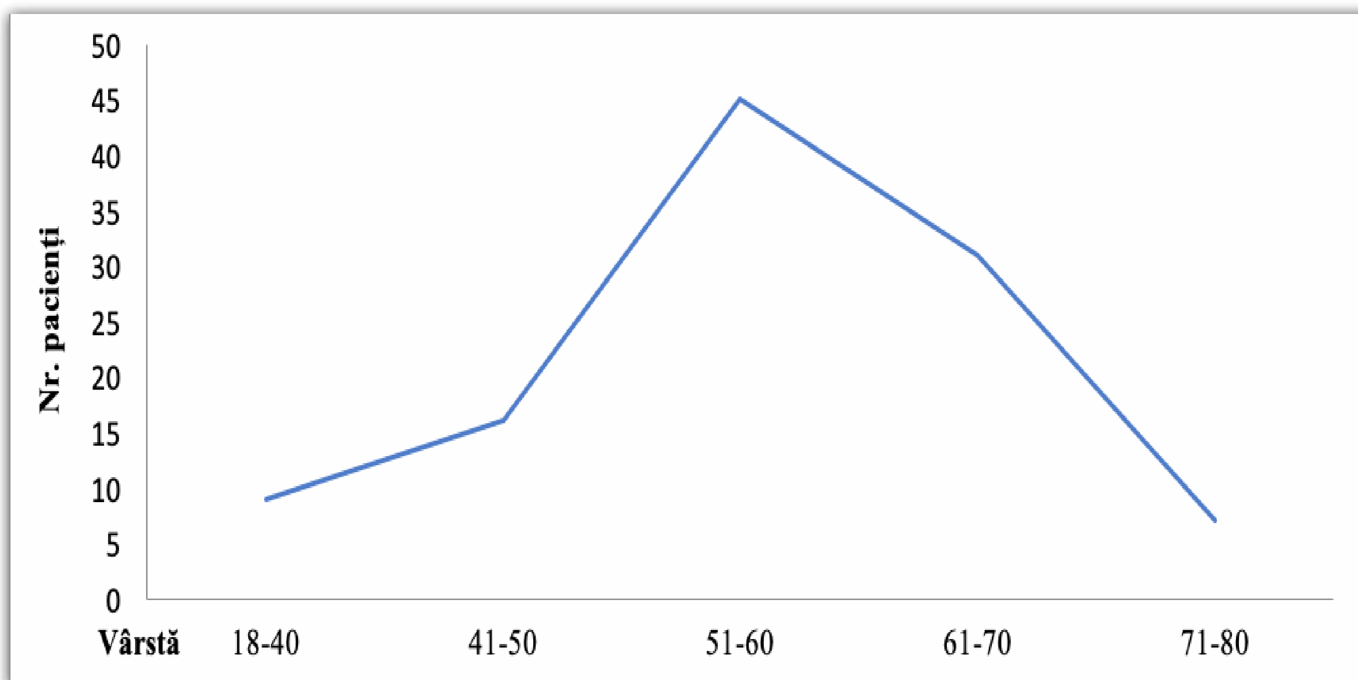


Figura 2.11. Distribuția participanților în studiu în funcție de vârstă

Din cei 108 subiecți luați în studiu, majoritatea au fost femei (57,4%), raportul femei/bărbați fiind de 1,35:1 (*figura 2.12*). Vârsta medie în lotul cercetat a constituit 56,4±0,98 ani (CI 95%, 54,44÷58,36 ani), iar mai mult de jumătate din subiecți au avut vârste >50 de ani (76,85%).

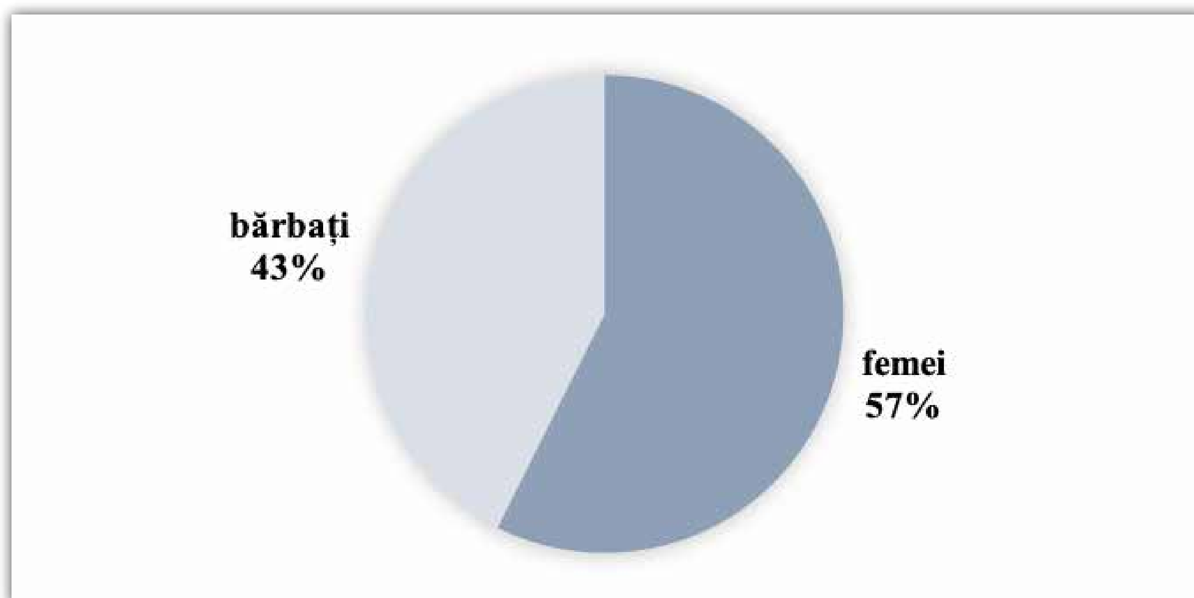


Figura 2.12. Distribuția participanților pe sexe

Cea mai frecventă formă clinică a SM întâlnită în eșantionul studiat este forma din trei componente – 62% (*figura 2.13*), preponderent înregistrându-se combinația dintre următorii trei factori de risc: obezitate abdominală, HTA și hiperglicemie sau diabet zaharat.

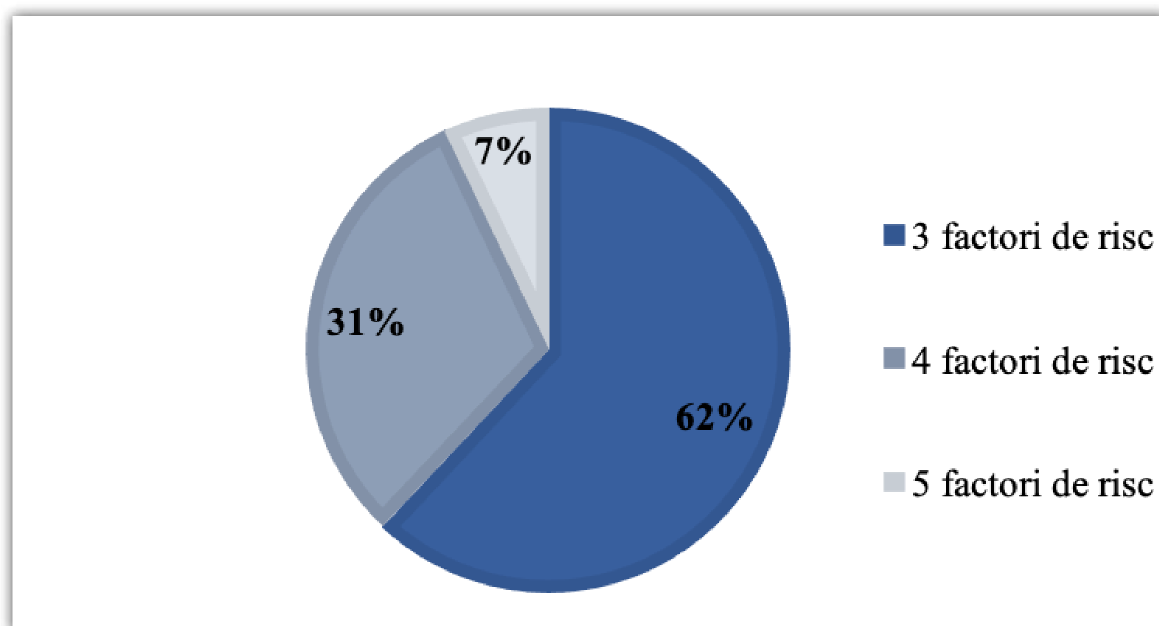


Figura 2.13. Distribuția persoanelor cu SM în funcție de numărul factorilor de risc (%)

Tulburările metabolismului lipidic

Se cunoaște că peste 80% din persoanele care suferă de SM prezintă și dislipidemie. În studiul nostru, 28,7% din subiecți au prezentat valori optime sau valori numite ”normal înalte” ale colesterolului seric, pe când 40,74% au prezentat valori crescute, iar hipercolesterolemia a predominat la femei (43,55% versus 36,95%).

Hipertrigliceridemie s-a constatat la 44,44% persoane, valori normal înalte – la 25%, cu predominare la sexul feminin (27,42%), comparativ cu cel masculin (21,74%), iar valori înalte s-au depistat la 19,44%, cu frecvență egală la bărbați și la femei.

Coeficientul de corelație între talia la femei >80 cm și valoarea medie a trigliceridelor constituie 0,4, ceea ce demonstrează că între cei doi parametri există o legătură directă (*figura 2.14*). Coeficientul de corelație între talia la bărbați >94 cm și trigliceride este de 0,31, ceea ce de asemenea confirmă existența unei legături directe (*figura 2.15*).

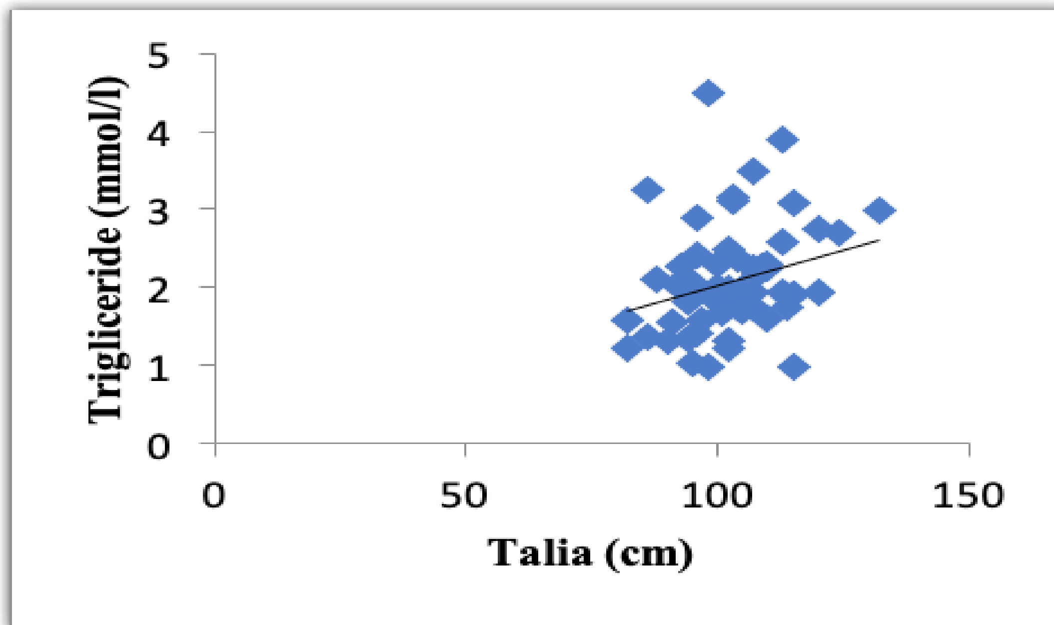


Figura 2.14. Corelația dintre talie și trigliceride la femei

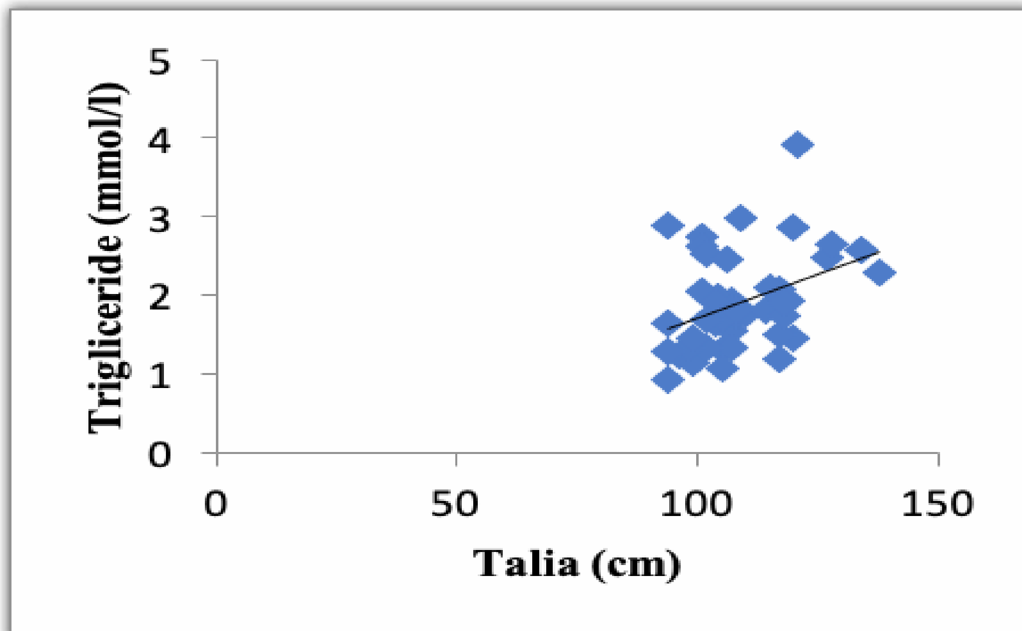


Figura 2.15. Corelația dintre talie și trigliceride la bărbați

Valoarea medie a colesterolului HDL în lotul de studiu a constituit 1,3±0,03 mmol/l (IÎ 95%, 1,24-1,36 mmol/l).

Prevalența colesterolemiei hipo-HDL a fost semnificativ mai mare la sexul feminin (46,77%) comparativ cu sexul masculin (21,74%).

Între circumferința taliei și nivelul colesterolului HDL a fost stabilită o legătură inversă, coeficientul de corelație fiind egal cu -0,3 (*figura 2.16*).

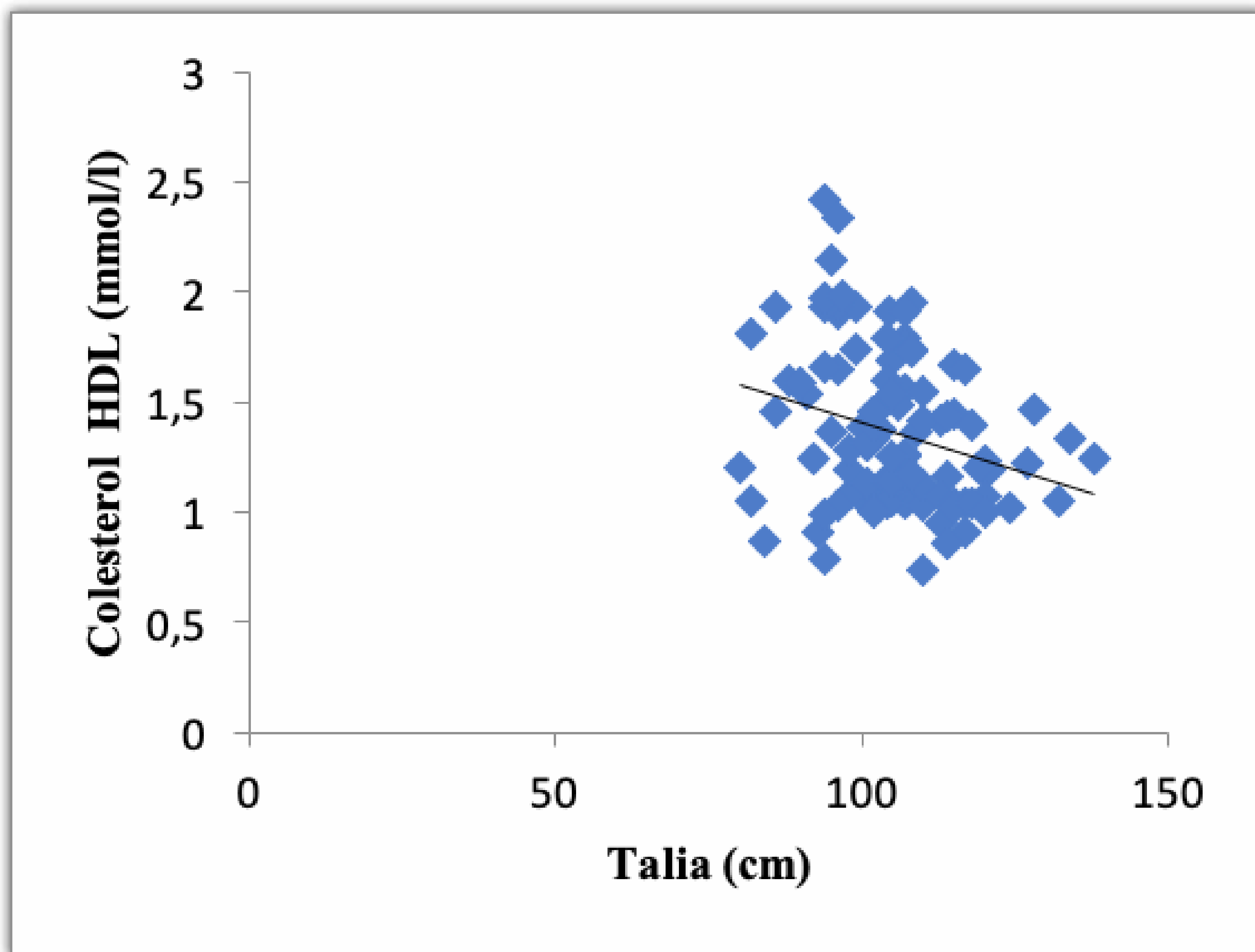


Figura 2.16. Corelația dintre colesterolul HDL și talie la subiecții cu SM

A fost cercetată frecvența răspândirii fenotipurilor dislipidemiei conform clasificării Fredrickson: majoritatea subiecților au prezentat forma combinată a dislipidemiei IIa – 25%, cu predominare la sexul feminin (27,42% versus 21,74%). Pe locul doi după frecvență s-a situat forma IIb – 15,74%, de asemenea cu o mică predominare la sexul feminin (16,13% vs 15,22%). Iar forma izolată IV a fost depistată în doar 3,7% cazuri.

Obezitatea la persoanele cu SM

În studiul nostru, obezitatea a avut o frecvență de 74,07%. Excesul de țesut adipos abdominal, calculat în funcție de circumferința abdominală (CA), a fost prezent la 100% femei și 97,83% bărbați, valoarea me-

die a CA constituind 105,3±1,054 cm, valoarea medie la femei fiind de 102,72±1,0 cm, iar la bărbați - de 108,45±1,07 cm (*figura 2.17*).

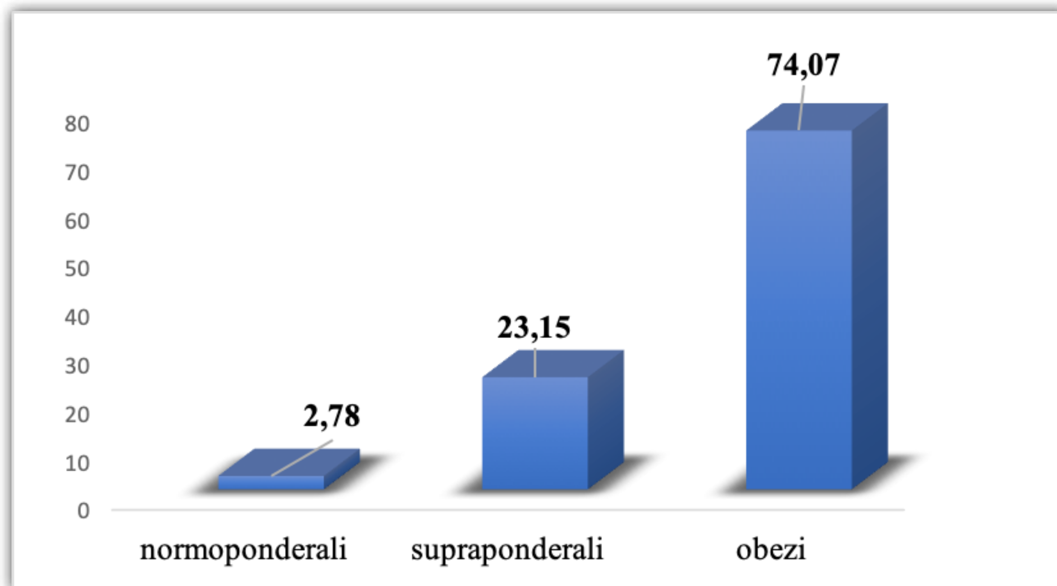


Figura 2.17. Repartiția subiecților cercetați în funcție de IMC (%)

A fost studiată și relația dintre IMC și CA și s-a observat existența unei dependențe puternice între cei doi parametri. Astfel, se poate constata că 58,0% din variația CA este explicată de variația IMC (r2 =0,58).

Hipertensiunea arterială

În studiul desfășurat, 93,5% din persoanele cu SM suferă de HTA, prevalența acesteia fiind semnificativ mai mare la bărbați decât la femei – 91,3% versus 54,63% (p<0,001). Valori normal înalte ale HTA s-au determinat la doar 3,5% persoane, HTA de gr. 1 au prezentat 43,5%, HTA de gr. 2 – 32,4%, iar HTA de gr. 3 – 17,6% subiecți. Repartiția valorilor TA în funcție de sex este prezentată în figura 2.18.

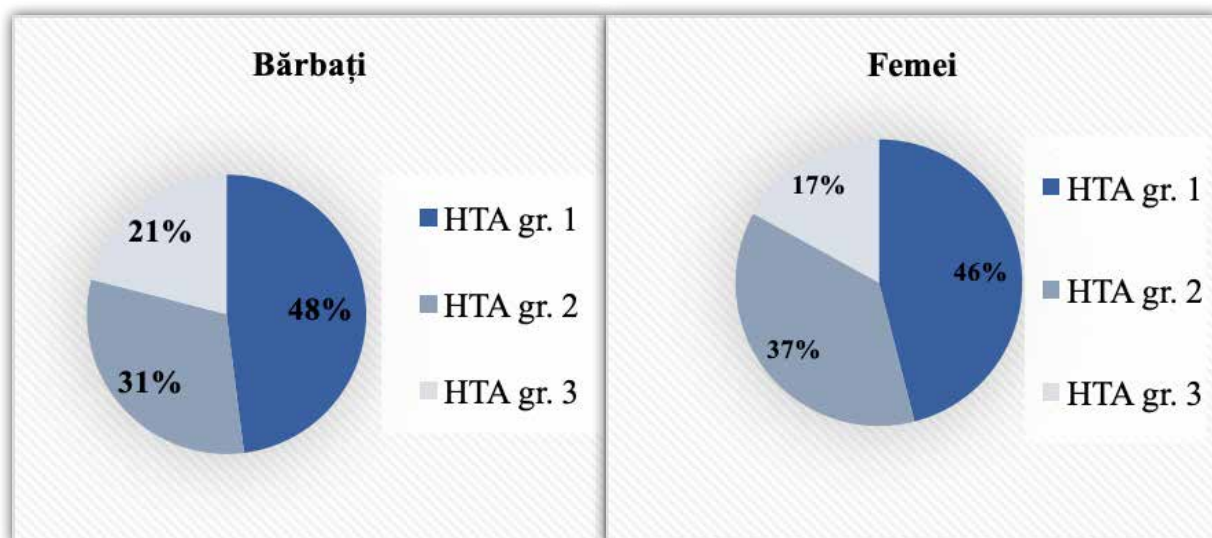


Figura 2.18. Repartiția valorilor TA în funcție de sexul persoanei

Tulburări ale metabolismului glucidic

Diabetul zaharat a avut o frecvență medie de 20,37%, având o valoare nesemnificativ mai mare în rândul femeilor (21% versus 19,5%), iar valori majorate ale glicemiei bazale s-au constatat la 47,22% subiecți, cu o predominare nesemnificativă la femei (48,39% vs 45,65%).

În rândurile populației studiate există o corelație slabă a valorilor CA cu glicemia (r=0,2) și cu hemoglobina glicozilată A1c (r=0,22).

Stilul de viață

Majoritatea persoanelor luate în studiu au declarat că depun zilnic un efort fizic mediu (61,1%), activitate fizică crescută fiind înregistrată la doar 14,8%. Cea mai mare parte din participanți au menționat că se alimentează echilibrat, pe când 47,83% din bărbați și 37% din femei au declarat că ei consumă în exces carne grasă, iar proporția cea mai mare de persoane care au răspuns afirmativ la această întrebare, analizată pe categorii de IMC, se regăsește în grupul de supraponderali și obezi (98%).

Consumul zilnic excesiv de alcool s-a înregistrat la 6,45% femei și la 21,74% bărbați. În privința deprinderilor vicioase, 15,22% din bărbați au declarat că sunt fumători. Descrierea populației luate în studiu după factorii de risc cardio-/cerebrovasculari este prezentată în figura 2.19.

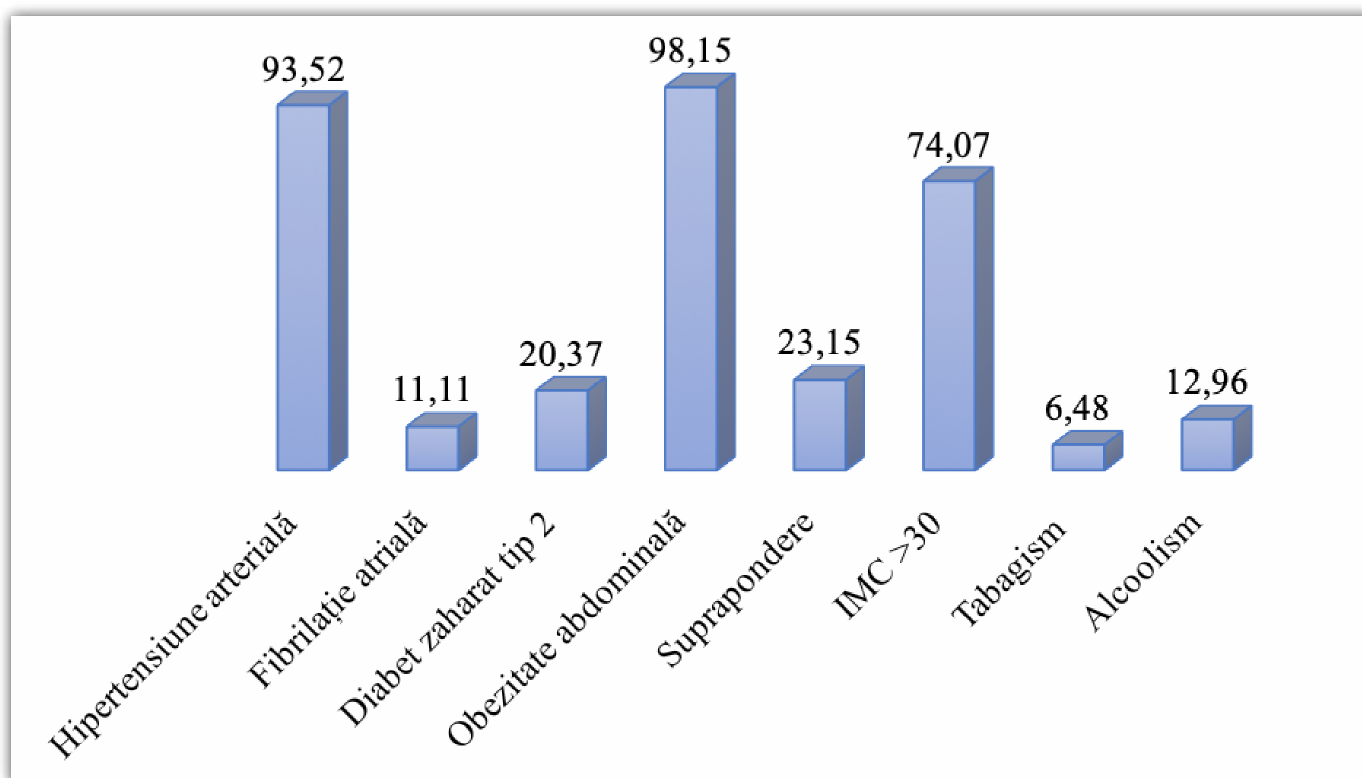


Figura 2.19. Descrierea populației luate în studiu după factorii de risc cardio-/cerebrovasculari (%)

Din rezultatele obținute în cadrul studiului nostru reiese că sindromul metabolic se manifestă cu un procentaj de 36% pentru eșantionul investigat. Comparativ cu valorile înregistrate la alte populații pe plan mondial, putem aprecia că, la nivelul localității rurale studiate, incidența SM este relativ mare. Cea mai frecventă formă clinică a SM întâlnită în eșantionul studiat este forma din trei componente (62%), preponderent înregistrându-se combinația dintre următorii trei factori de risc: obezitate abdominală, HTA și hiperglicemie sau diabet zaharat. Obezitatea centrală, exprimată prin circumferința taliei >94 cm la bărbați și >80 cm la femei, a fost înregistrată la un număr de 107 subiecți, ceea ce reprezintă 99% din cei investigați. Trebuie de menționat faptul că alți cercetători au utilizat valori mai înalte ale CA (102 cm la bărbați și 88 cm la femei), ceea ce limitează compararea datelor noastre cu cele comunicate în literatura de specialitate.

Relația dintre CA și nivelul trigliceridelor evidențiază următoarele corelații pentru SM: la un număr de 107 subiecți cu circumferința taliei mai mare decât valoarea normală, trigliceridele au fost înregistrate cu valori de peste 1,7 mmol/l, cu un procentaj superior la femei (46,86%) față de bărbați (41,18%). Relația dintre circumferința abdominală și nivelul colesterolului HDL evidențiază următoarele corelații: valori scăzute ale HDL (sub 1,3 mmol/l la femei și sub 1,0 mmol/l la bărbați) au fost depistate la 34,25% de subiecți care aveau talia mai mare decât nivelul normal, respectiv 46,7% femei și 21,7% bărbați. Valorile majorate ale trigliceridelor serice și cele micșorate ale colesterolului HDL s-au corelat cu dimensiunile CA, demonstrând că obezitatea abdominală este un factor de risc major pentru dislipidemia aterogenă, astfel impunându-se managementul timpuriu al obezității viscerale, aceasta fiind un criteriu ușor de observat și de controlat.

Concluzii

Pentru prima dată în Republica Moldova, cercetarea realizată prezintă date cu privire la epidemiologia sindromului metabolic într-o comunitate rurală din centrul țării. Aspectul cel mai important din punctul de vedere al impactului epidemiologic este reprezentat de prevalența extrem de crescută a SM (36%) în populația rurală.

În ceea ce privește relația existentă între indicele masei corporale și circumferința abdominală, s-a observat o dependență puternică între cei doi parametri. Astfel, s-a constatat că 58% din variația CA poate fi explicată de variația IMC ($p<0,001$, $r^2 =0,58$). Analiza pe sexe arată că dependența dintre CA și IMC este mai pronunțată la persoanele de sex masculin ($p<0,001$). Valorile majorate ale trigliceridelor serice și valorile micșorate ale colesterolului HDL au corelat cu dimensiunile CA, demonstrând că obezitatea abdominală reprezintă un important factor de risc pentru dislipidemia aterogenă. Astfel, este necesar managementul timpuriu al obezității viscerale, care este un criteriu ușor de observat și de controlat.

2.4. Utilizarea scorurilor de apreciere a riscului vascular global (identificarea persoanelor cu risc sporit)

Bolile vasculare aterosclerotice sunt principala cauză de deces la nivel mondial. Un număr mare de studii realizate în ultimele opt decenii au arătat că ateroscleroza se dezvoltă insidios și se află deja într-o formă avansată atunci când devine simptomatică, iar din acest moment riscul de deces este înalt. Deși în ultimele decenii s-au înregistrat progrese remarcabile în tratamentul patologiilor vasculare, este totuși mult mai avantajos a se determina cauzele bolilor vasculare și a găsi modalități de a transforma aceste cunoștințe în strategii eficiente de prevenție. Un secol de cercetare a confirmat că apariția pe scară largă a patologiilor cardio-/cerebrovasculare se află în relație cu anumiți factori genetici, psihosociali și de mediu [72, 73, 74, 76].

Factorii de risc reprezintă variabile asociate cu un pericol crescut de boală. O anumită variabilă este catalogată ca factor de risc prin compararea riscului la cei expuși și la cei neexpuși la un potențial factor. Termenul de ”factor de risc” a fost folosit pentru prima dată de T.R. Dowber și W.B. Kannel în 1961, în cadrul primului raport al Studiului *Framingham*, termenul fiind utilizat pentru atribuirea riscului de patologii vasculare prezenței unor condiții asociate (hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, fumat).

În literatură se utilizează diferite clasificări ale factorilor de risc cardiovasculari, una dintre cele mai folosite fiind divizarea în factori de risc vasculari *tradiționali* sau *convenționali* (cei descriși printre primii au fost HTA, hipercolesterolemia, fumatul, diabetul zaharat) și factori *noi* sau *netradiționali* (obezitatea abdominală, microalbuminuria, anemia, sindromul metabolic, biomarkerii). Între acestea două categorii nu există o delimitare clară. Asocierea a doi sau a mai mulți factori de risc are efect multiplicativ, și nu doar aditiv.

Riscul cardiovascular (CV) cuprinde acțiunea și consecințele tuturor factorilor de risc ce acționează simultan sau secvențial asupra organismului, provocând aterogeneză/ateroscleroză, boală cerebrovasculară, boală arterială periferică. Ateroscleroza subclinică poate fi cuantificată prin metode neinvazive (indicele gleznă – braț, îngroșarea intima–media carotidiană, determinarea scorului de calcificare arterială, rigiditatea arterială). La majoritatea persoanelor, boala vasculară aterosclerotică este produsul a numeroși factori de risc cauzali. Combinarea mai multor factori aparent minori poate duce la un risc mult mai mare decât un singur factor major. Din acest motiv, au fost dezvoltate sisteme de estimare a riscului global pentru a ajuta clinicianul să evalueze efectele combinațiilor de factori de risc, în scopul planificării strategiilor terapeutice [72-76].

Termenul ”estimare a riscului global” este însă unul impropriu, deoarece niciun sistem de estimare a riscului nu cuprinde toți factorii cunoscuți. Există multe sisteme de estimare a riscului. Cel mai cunoscut și, probabil, cel mai utilizat la nivel global este scorul de risc Framingham, dar există și alte metode validate și recomandate de ghidurile internaționale pentru calculul riscului CV: diagrama SCORE (recomandată mai ales pentru populația europeană), scorul UKPDS (recomandat în special pentru diabetici) [72, 73]. Scorul UKPDS pentru accidentul vascular cerebral la diabetici a subestimat riscul de AVC fatal într-o populație

din SUA [93]. Studiul *Atherosclerosis Risk in Communities* a evaluat prospectiv dacă includerea proteinei reactive C sau a altor 18 factori de risc individuali noi la un model de risc de bază ar îmbunătăți predicția evenimentelor vasculare coronariene la bărbații și femeile de vârstă mijlocie. Niciunul dintre acești markeri noi nu a influențat scorul de risc [94].

Un studiu olandez ce a inclus 972 de pacienți cu DZ a evaluat inițial scorul de risc UKPDS și acumularea de produși finali de glicozilare avansată (AGE) în tegument, folosind autofluorescența. Includerea AGE în calculatorul de risc UKPDS a determinat reîncadrarea a 27% dintre pacienții din grupul de risc scăzut în grupul de risc ridicat. Rata de evenimente cardiovasculare la distanța de 10 ani a fost mai mare la pacienții cu un scor UKPDS >10% atunci când AGE din tegument a fost peste medie (56% versus 39%). Această tehnică poate deveni un instrument util în stratificarea riscului la pacienții cu DZ, dar necesită informații suplimentare în vederea verificării [95, 96, 97].

Scorul de risc cardiac UKPDS

Acest scor [96, 97, 98] încearcă să reunească principalii factori de risc cardiovasculari în rândul pacienților care suferă de diabet. Acesta relevă riscul de dezvoltare a bolii vasculare în următorii 10 ani.

În continuare sunt explicați factorii luați în seama în calculatorul de risc cardiac:

- *Sexul* pacientului – riscul este mai mare la bărbați.
- *Grupa de vârstă* a pacientului:
  - sub 60 de ani (s. masculin – 6 puncte; s. feminin – 0 puncte);
  - între 60 și 74 de ani (s. masculin – 20 de puncte; s. feminin – 9 puncte);
  - peste 74 de ani (s. masculin – 41 puncte; s. feminin – 22 puncte).
- *Durata diabetului*:
  - mai puțin de 5 ani (0 puncte);
  - între 5 și 9 ani (2 puncte);
  - peste 9 ani (5 puncte).
- *Tabagismul* – fumatul mărește tensiunea arterială, coagularea sângelui, precum și riscul unei intervenții coronariene recurente. Totodată, se pare că fumatul scade nivelul de HDL:
  - nefumător (0 puncte);
  - fost fumător (0 puncte);
  - fumător curent (2 puncte).
- *Valorile hemoglobinei glicate (A1c)*:
  - sub 7,0 (0 puncte);
  - între 7,0 și 7,9 (2 puncte);
  - mai mult de 7,9 (6 puncte).
- *Tensiunea arterială sistolică* în mm/Hg – indică semnele timpurii de hipertensiune arterială sau de comorbidități asociate:
  - sub 120 mm/Hg (0 puncte);

- între 120 și 139 mm/Hg (1 punct);
- peste 139 mm/Hg (4 puncte).

▪ *Colesterolul total / HDL* – acest raport este utilizat datorită relevanței mai mari a HDL în comparație cu valorile trigliceridelor:

- sub 4,0 (0 puncte);
- între 4,0 și 5,9 (6 puncte);
- mai mult de 5,9 (10 puncte).

▪ *Microalbumina în urină* în mcg/min – excreția albuminei în urină ca marker timpuriu și independent al bolii cardiace. Microalbuminuria este foarte răspândită la pacienții hipertensivi și cei diabetici. Absența sau valorile foarte mici de albuminurie sunt asociate cu un risc scăzut de eveniment CV:

- sub 30 (0 puncte);
- egal sau mai mare de 30 (1 punct).

Interpretarea rezultatelor: UKPDS este o metodă specifică de stratificare a pacienților care suferă de diabet de tip 2 și aproximează riscul de boli coronariene nefatale sau fatale, de accident vascular cerebral nefatal sau fatal. Există trei grupe de risc:

- Scorul peste 31 de ani: *risc foarte ridicat* – peste 30% probabilitate de apariție a bolii cardio-/cerebrovasculare în următorii 10 ani.
- Scorul cuprins între 18 și 31 de ani: *risc crescut* – 15-30% probabilitate de apariție a bolii cardio-/cerebrovasculare în următorii 10 ani.
- Scorul sub 18 ani: *risc mediu* – mai puțin de 15% probabilitate de apariție a bolii cardio-/cerebrovasculare în următorii 10 ani.

Calculatorul este relevant nu doar din motivul că diabetul zaharat de tip 2 este un factor de risc de boli vasculare, ci și pentru că diabeticii au un risc de trei ori mai mare decât populația generală. Ghidurile actuale recomandă tratarea pacienților cu diabet la fel ca și a celor cu evenimente cardiovasculare anterioare pentru a preveni BCV, adică acești pacienți din start vor fi plasați în grupul cu risc foarte înalt.

Algoritmul SCORE

Diagrama SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), pusă la dispoziția specialiștilor de Societatea Europeană de Cardiologie, permite evaluarea riscului de deces în următorii 10 ani prin boală vasculară aterosclerotică (*figura 2.20*). Algoritmul SCORE se bazează pe modelul Weibull și a fost elaborat în urma unui studiu european de mare amploare, în cursul căruia au fost urmărite 205.178 de persoane (88.080 femei și 117.098 bărbați). Această estimare a riscului depinde de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială, colesterol total. Limita de la care se consideră riscul crescut de eveniment cardiovascular fatal este "mai mare de 5%". Această metodă poate fi folosită și pentru a determina riscul absolut, riscul relativ, precum și evoluția ulterioară. De asemenea, pot fi identificate separat riscurile pentru boala coronariană și pentru AVC [81, 82].

Avantajele grilei SCORE:

- Este un instrument intuitiv, ușor de folosit.
- Ține seama de natura multifactorială a afecțiunilor cardiovasculare.
- Estimează riscul tuturor afecțiunilor aterosclerotice, nu doar al celor coronariene.
- Asigură flexibilitate în management – valoarea ideală a unui factor de risc nu poate fi atinsă, riscul total poate fi micșorat prin reducerea altor factori de risc.
- Permite o evaluare mai obiectivă a evoluției riscului în timp.
- Stabilește un limbaj comun cu privire la risc între clinicieni.
- Arată modul în care riscul crește cu avansarea în vârstă.

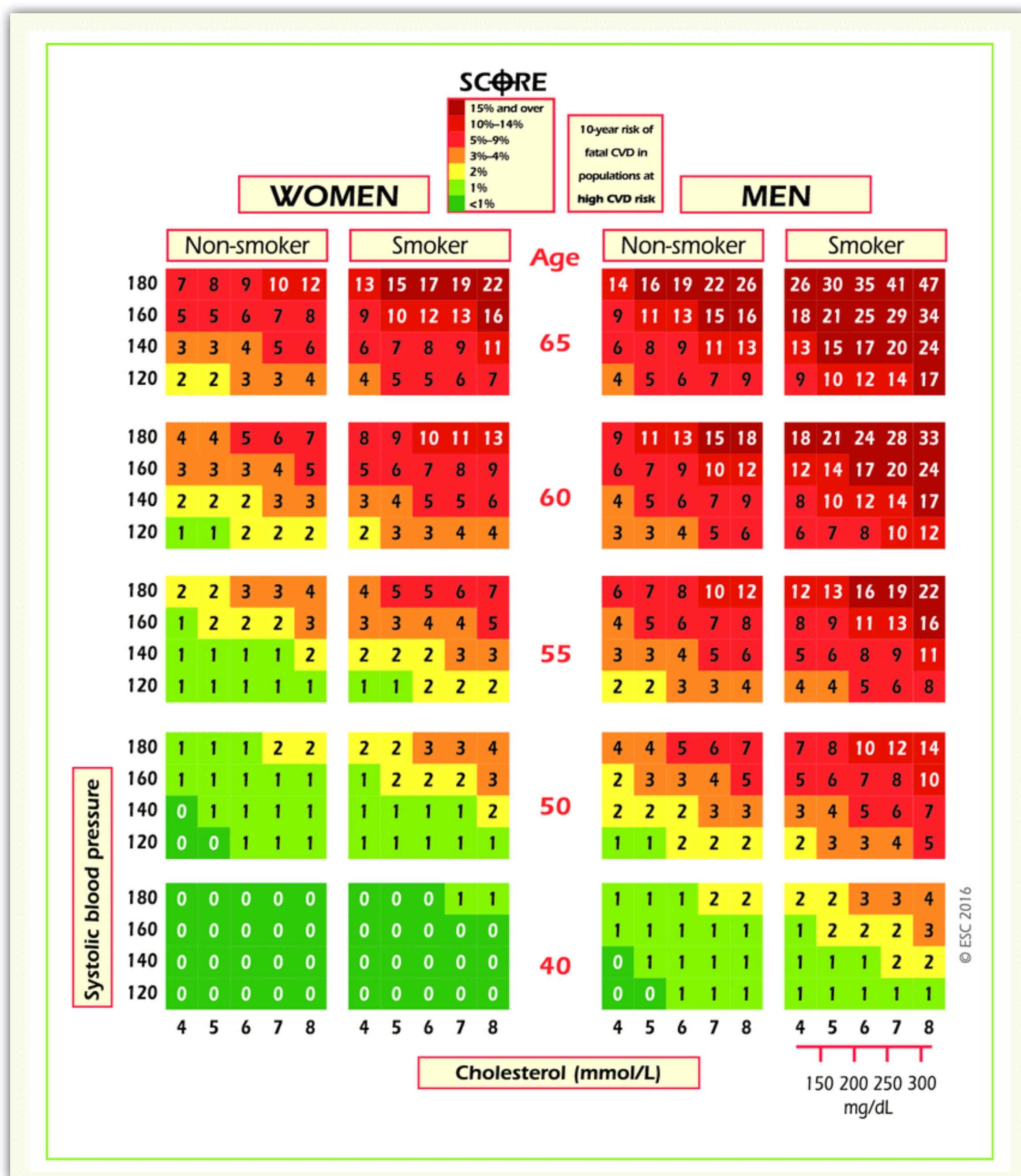


Figura 2.20. Diagrama SCORE [28]

Acest model SCORE a fost calibrat folosind indicii statistici privind mortalitatea ai fiecărei țări europene. Altfel spus, dacă este folosit în cazul întregii populații cu vârsta de 40–65 de ani, va prezice numărul exact de decese de cauză cardiovasculară, ce vor surveni în următorii 10 ani.

Riscul poate fi mai mare [81, 82] **decât cel indicat în diagramă** la:

- subiecții sedentari sau obezi, în special la cei cu obezitate abdominală;
- cei cu antecedente familiale de boli vasculare la vârste premature;
- persoanele socialmente defavorizate și cele ce aparțin unor minorități etnice.
- persoanele cu diabet zaharat (graficele SCORE ar trebui să fie utilizate numai la cei cu DZ de tip 1, fără afectarea organelor-țintă; ceilalți subiecți cu DZ sunt considerați a avea deja un risc foarte ridicat);
- cei cu valori scăzute de colesterol HDL sau crescute de trigliceride, fibrinogen, apolipoproteină B, precum și cu o creștere a proteinei C reactive (CRP);
- subiecții asimptomatici cu dovezi de ateroscleroză preclinică (de exemplu, placa vizualizată ecografic);
- cei cu boală renală cronică moderată până la severă (rata filtrării glomerulare <60 ml/min/1,73 m^2).

Scorul Framingham

În decursul ultimilor 60 de ani, contribuțiile Studiului *Framingham* s-au materializat în lansarea conceptului de ”factor de risc cardiovascular” și în elaborarea instrumentelor de estimare a riscului de boală vasculară. Cel mai cunoscut este scorul Framingham, care evaluează riscul cardio-/cerebrovascular pentru o perioadă de 10 ani.

Contribuția substanțială a Studiului *Framingham* constă în faptul că acesta oferă și în prezent posibilitatea extinderii investigațiilor în domeniul patologiei cardiovasculare. Din 1948 până astăzi, trei generații de indivizi cu vârste între 30 și 62 de ani au fost incluși în studiul respectiv, ultima dintre generații fiind recrutată începând cu anul 2002 [73].

În lucrarea sa din 1998, inclusă în Studiul *Framingham*, P.W.F. Wilson utilizează noțiunea de ”intervale” (terțile, cvartile și tabele de frecvență) de valori ale factorilor de risc în predicția bolii coronariene [74, 75]. Wilson a specificat faptul că antecedentele eredocolaterale, exercițiul fizic și obezitatea sunt dificil de cuantificat.

Limitările Studiului *Framingham* sunt determinate de faptul ca a fost cercetat un eșantion alcătuit doar din indivizi nord-americani, caucazieni, de clasă mijlocie. Aplicarea acelorași factori și scoruri de risc la populația imigrantă din Regatul Unit a condus la o supraestimare a riscului cardiovascular [76].

În prezent, estimarea riscului de prezență a bolii cardiovasculare se bazează pe date ce se referă la: vârstă, antecedente eredocolaterale, sex, factori de risc Framingham, investigațiile specifice completate de cele imagistice efectuate și la nivelurile proteinei C reactive de înaltă sensibilitate hs-CRP. Acest din urmă parametru se determină în cazul indivizilor cu valori normale ale proteinei C reactive. Valorile spre limita superioara ale hs-CRP la indivizii sănătoși indică un risc de accident cerebral vascular/boală arterială periferică [77].

În decurs de zece ani, până în 2007 au fost recunoscuți o serie de noi markeri cardiovasculari, și anume: fibrinogenul, CRP, acidul folic, interleukina 6, homocisteina, cistatina C, troponinele I, apolipoproteinele și

peptidele natriuretice. Totuși, capacitatea lor predictivă nu o depășește cu mult pe cea a scorului Framingham [78].

În Studiul *Jupiter* – un studiu randomizat, controlat (cu placebo), multicentric privind efectul statinelor asupra prevenirii afecțiunilor vasculare – s-au utilizat valorile proteinei C reactive. Studiul a specificat faptul că în evoluția afecțiunilor cardiovasculare, pacienții cu valori CRP mai mari de 2 mg/L au un risc crescut de a face o criză cardiacă, comparativ cu riscul legat de valorile LDL-C la aceiași pacienți [79, 80].

Scoruri de risc clinice pentru AVC și embolia sistemică [81, 82]

La finalul anilor 1990, în studii de cohortă mici au fost dezvoltate scheme de stratificare a riscului de AVC, care ulterior au fost validate pe populații mari. Introducerea scorului CHA2DS2-VASc a simplificat decizia de inițiere a tratamentului cu anticoagulante orale la pacienții cu fibrilație atrială (FA). De la prima introducere în ghidurile Societății Europene de Cardiologie din 2010, acest scor a fost utilizat pe scară largă. În general, pacienții fără factori clinici de risc pentru AVC nu necesită tratament antitrombotic, pe când pacienții cu factori de risc pentru AVC (de exemplu, scor CHA2DS2-VASc de 1 sau mai mult la bărbați și de 2 sau mai mult la femei) au o necesitate crescută de tratament cu anticoagulante orale. Alți factori de risc pentru AVC mai puțin stabiliți sunt: valorile instabile ale INR (International Normalized Ratio), timpul redus al intervalului terapeutic, sângerări în antecedente, anemia, abuzul de alcool sau alte elemente de complianță redusă la tratament, boala cronică de rinichi, valori crescute ale troponinei înalt sensibile sau ale NTpro-BNP.

Anticoagularea la pacienții cu scor CHA2 DS2-VASc de 1 la bărbați și de 2 la femei

Studiile controlate asupra anticoagulantelor orale la pacienții cu FA au inclus pacienți cu risc crescut de AVC, în consecință există dovezi solide că pacienții cu scor CHA2DS2-VASc ≥2 la bărbați și ≥3 la femei beneficiază de tratamentul cu anticoagulante orale. Din fericire, există dovezi în creștere privind riscul de AVC la pacienții cu un singur factor de risc (adică scor CHA2DS2-VASc de 1 la bărbați și 2 la femei), deși acestea se bazează în mare parte pe rata observată a AVC la subiecții care nu primeau tratament cu anticoagulante orale. La majoritatea din aceștia, anticoagularea pare să ofere un beneficiu clinic. Ratele AVC și trombemboliei variază considerabil la pacienții cu scor CHA2DS2-VASc 1 sau 2 din cauza diferențelor privind rezultatele, populațiile și statusul anticoagulant.

Scorul CHA2DS2-VASc reprezintă o variantă îmbunătățită a scorului CHADS2 și este utilizat pentru estimarea riscului de AVC la pacienții cu FA, iar denumirea scorului reprezintă acronimele a opt parametri:

~ *C* (insuficiență cardiacă congestivă/disfuncție ventriculară stânga) – 1 p.;
~ *H* (HTA) – 1 p.;
~ *A2* (vârstă) >75 de ani – 2 p.;
~ *D* (DZ) – 1 p.;
~ *S2* (AVC/AIT/trombembolie) – 2 p.;
~ *V* (patologie vasculară) – 1 p.;
~ *A* (vârstă) 65-74 de ani – 1 p.;
~ *Sc* (sex) – 1 p. pentru sexul feminin.

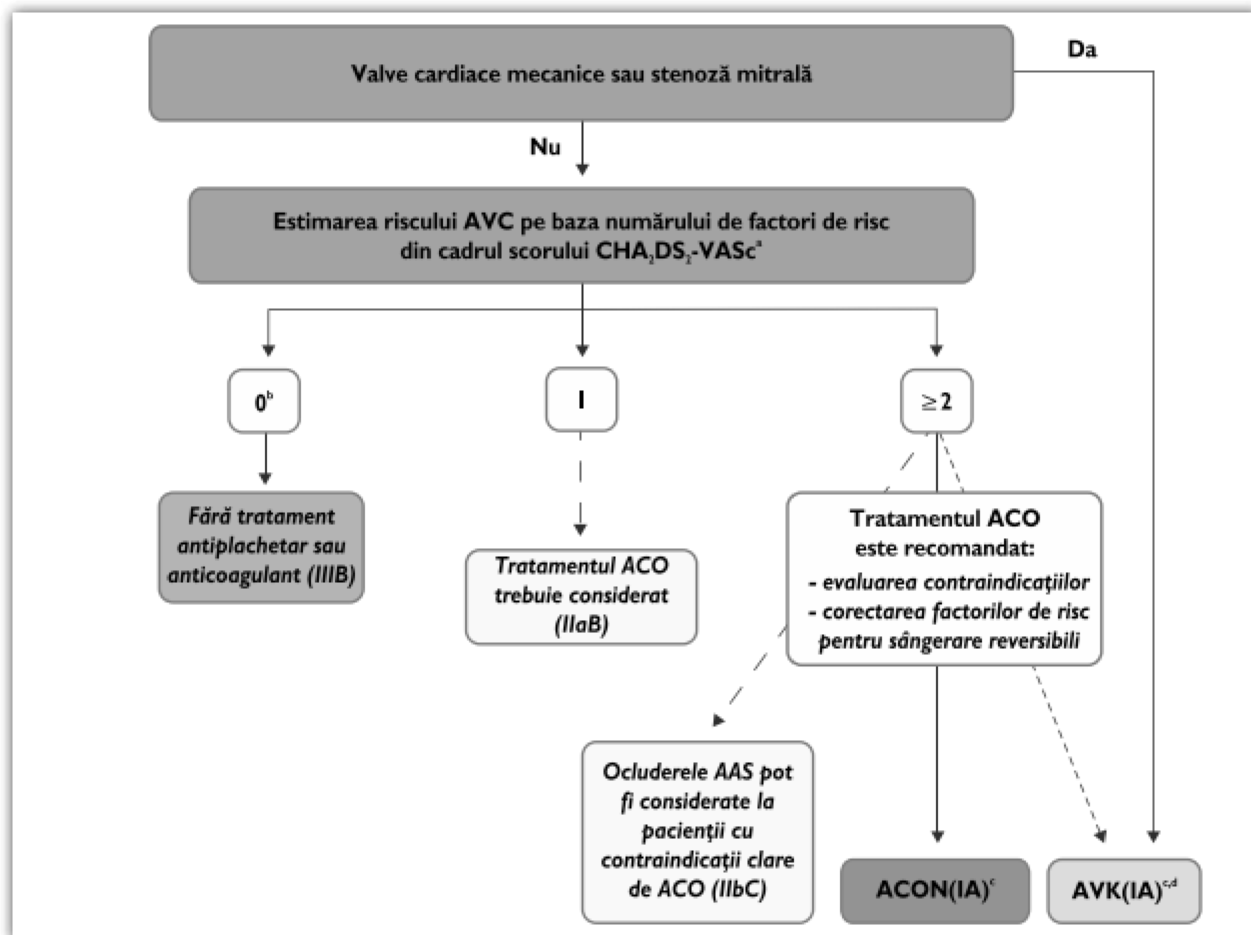


Figura 2.21. Prevenția AVC în fibrilația atrială (AAS – apendicele atriului stâng; ACON – anticoagulant oral non-antivitamină K; ACO – anticoagulare orală; AVK – antagonist de vitamina K) [10]

Tratamentul cu anticoagulante orale ar trebui luat în considerare la bărbații cu scor CHA2DS2-VASc de 1 și la femeile cu scor de 2, luând în calcul reducerea estimată a riscului de AVC, riscul de sângerare și preferința pacientului. Se va ține cont de faptul că vârsta (≥65 de ani) conferă un risc de AVC relativ înalt și continuu, care potențează alți factori de risc, precum insuficiența cardiacă și sexul persoanei. Așadar, aprecierea individuală a riscului, precum și preferința pacientului, ar trebui să influențeze decizia de anticoagulare la pacienții cu un singur factor de risc CHA2DS2-VASc, afară de sexul feminin. Sexul feminin nu pare să mărească riscul de AVC în absența altor factori. Evaluarea troponinelor cardiace și a NTpro-BNP poate furniza informații de prognostic la pacienți selectați cu FA. În perspectivă, scorurile de risc bazate pe biomarkeri se vor putea dovedi utile pentru o mai bună stratificare a pacienților.

Scoruri clinice de risc pentru sângerare

Au fost dezvoltate câteva scoruri de risc pentru sângerare, în principal la pacienții supuși anticoagulării cu antagonistul de vitamina K (AVK). Acestea includ scorurile de sângerare HAS-BLED (hipertensiune, funcție renală sau hepatică anormală – câte 1 punct fiecare, AVC, istoric de sângerare sau predispoziție, INR labil, vârstnici (>65 de ani), consum concomitent de medicamente/alcool – 1 punct fiecare). Factorii de

risc pentru AVC și sângerare se suprapun. De exemplu, vârsta înaintată este unul dintre cei mai importanți predictori atât pentru AVC ischemic, cât și pentru sângerare la pacienții cu FA. Un scor de risc de sângerare crescut nu trebuie să rezulte în reținerea tratamentului cu anticoagulante orale, ci mai degrabă trebuie identificați factorii de risc pentru sângerare, iar factorii tratabili trebuie corectați.

Așadar, scorul HAS-BLED stratifică riscul de sângerare terapeutică la pacienții cu FA aflați sub tratament cu anticoagulante orale. El a fost validat prin două studii ample (Pisters R. et al., 2010; Lip G.Y. et al., 2011), valoarea sa predictivă pentru sângerare majoră la un an fiind superioară scorurilor anterioare. Evaluarea pacienților se face atât înainte de a iniția tratamentul cu anticoagulante orale, cât și după acesta.

Punctul forte al scorului constă în faptul că se iau în considerare comorbiditățile și riscul hemoragic asociat tratamentului cu antiplachetare.

Denumirea scorului HAS-BLED reprezintă acronimele a șapte parametri, care sunt notați cu 1 sau 2 p. (maximum 9 p.):

- Hypertension (hipertensiune arterială) – 1 p. pentru HTA necontrolată cu TA sistolică >160 mmHg;
- Abnormal kidney/liver function (dereglarea funcției ficatului/rinichilor) – 1 p. pentru disfuncție hepatică și 2 p. pentru ambele (funcție renală anormală a fost considerată dializa cronică/transplantul renal/creatinina >2,2 mg/dl, iar funcție hepatică anormală – bilirubina de 2 ori mai mare decât valoarea superioară a normalului și transaminazele crescute de 3 ori);
- Stroke (AVC) – 1 p.;
- Bleeding (sângerare) – 1 p. pentru antecedente de hemoragie, anemie sau predispoziție la sângerare;
- Labile INR (INR labil) – 1 p. pentru INR mare, instabil, sau sub 60% din timp în afara intervalului terapeutic;
- Elderly (vârsta înaintată) – 1 p. pentru vârsta peste 65 de ani;
- Drugs and/or alcohol (medicamente/alcool) – 1 p. pentru tratamentul cu antiplachetare (aspirină, clopidogrel) sau AINS, 1 p. pentru consumul de băuturi alcoolice și 2 p. pentru ambele.

Folosirea în combinație a celor două scoruri arată că riscul de sângerare la pacienții care necesită anticoagulare orală CHA2DS2-VASc >2 p. depășește potențialele beneficii ale tratamentului dacă valoarea scorului HAS-BLED este mai mare decât cea a indexului CHA2DS2-VASc. Scorul HAS-BLED poate fi utilizat pentru stabilirea dozei de anticoagulante orale. Un dezavantaj al acestui scor este că el nu evaluează prezența bolii tiroidiene, care este un factor de risc pentru FA și o acompaniază frecvent.

2.4.1. Analiza nivelelor de risc pentru evenimente vasculare la subiecții cu sindrom metabolic

În prezent există mai multe sisteme de estimare a riscului global de evenimente vasculare, ce evaluează efectul combinațiilor diferitor factori de risc și ajută la alegerea unei strategii terapeutice adecvate. Cel mai cunoscut și cel mai utilizat este scorul Framingham, însă cel mai comod și cel mai frecvent folosit la noi în țară este diagrama SCORE, iar în ultimul timp este intens promovat și scorul Reynolds, ce include valorile proteinei C reactive înalt sensibile [83, 84].

În acest context, ne-am propus evaluarea subiecţilor cu SM prin scorurile de estimare a riscului cardio-/cerebrovascular. Au fost studiați subiecți adulți aparținând populației dintr-o localitate rurală din centrul țării, în perioada octombrie – noiembrie 2015. Pentru fiecare participant a fost completată câte o fişă de examinare care a cuprins: vârsta; sexul; parametri antropometrici; tensiunea arterială sistolică/diastolică; parametrii biochimici: glicemia à jeun, hemoglobina glicozilată A1c, colesterolul total, colesterolul HDL, colesterolul LDL, trigliceridele serice; rezultatele examinării ecografice a segmentului extracranian carotidian; de asemenea, la fiecare subiect a fost apreciat nivelul de risc prin două scoruri diferite (SCORE şi Framingham). Rezultatele ecografiei carotidiene au fost evaluate în corelație cu aceste scoruri de estimare a riscului vascular.

Riscul cardio-/cerebrovascular global a fost estimat folosind diagrama SCORE pentru țările europene cu risc înalt și scorul Framingham printr-un program automat de calcul pe cvdrisckchecksecure.com.

Bărbații examinați au prezentat un risc semnificativ mai înalt comparativ cu femeile (*tabelul 2.5.*), atât în urma estimării riscului prin scala Framingham (p=0,0046), cât și prin SCORE (p=0,005), rezultate asemănătoare fiind obținute și în alte studii similare.

Tabelul 2.5. Descrierea loturilor din punctul de vedere al scorurilor de risc vascular global

Scoruri	Total		Bărbați		Femei	
	Media	Dev. stand.	Media	Dev. stand.	Media	Dev. stand.
SCORE	4,14	3,95	5,98	4,7	2,77	2,57
Framingham	19,32	9,0	22,13	8,59	17,23	8,79

A fost determinată o corelație puternică între cele două scoruri – r=0,83 (*figura 2.22*).

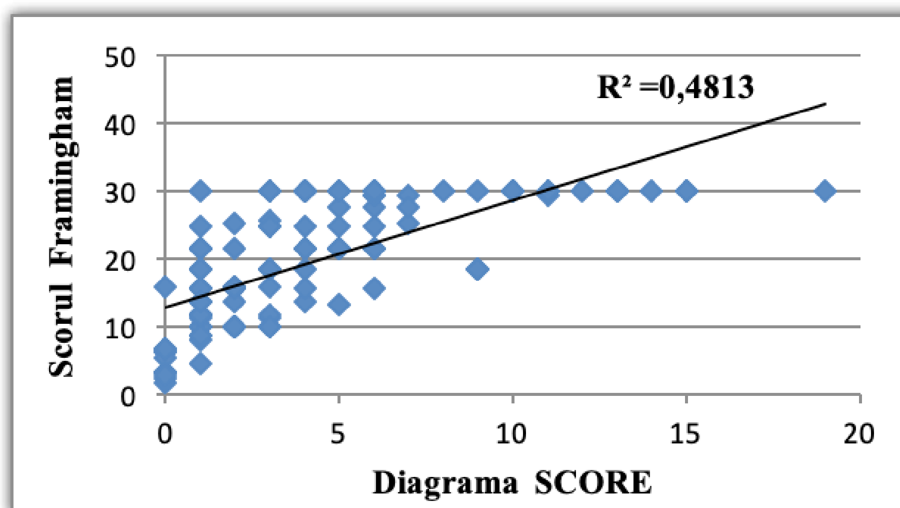


Figura 2.22. Corelația dintre scorurile de risc Framingham și SCORE

A fost analizată corelația dintre IMC, CA și scorurile de estimare a riscului cardio-/cerebrovascular global, găsind o corelație pozitivă de intensitate medie a IMC cu scala SCORE (r=0,20) și cu scorul Framingham (r=0,36), pe când între circumferința abdominală, harta SCORE (r=0,43) (*figura 2.23*) și scorul Framingham (r=0,45) (*figura 2.24*) a fost determinată o relație mai strânsă. Așadar, CA reprezintă un factor predictiv mai puternic decât IMC în evaluarea riscului vascular, nu în zadar au fost elaborate recomandări ca circumferința abdominala să înlocuiască indicele masei corporale ca marker clinic de apreciere a obezității [85, 86, 87].

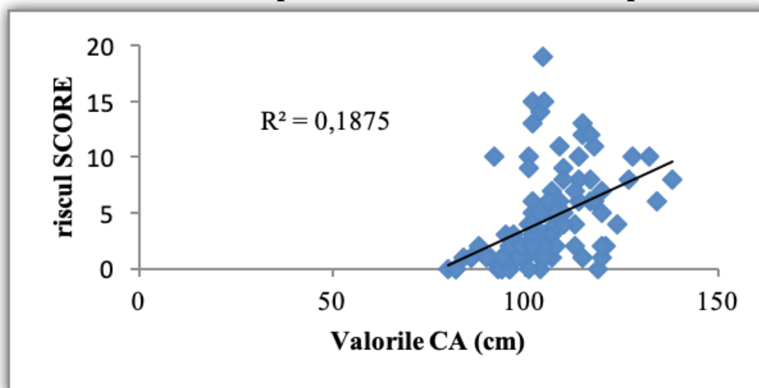


Figura 2.23. Relația dintre valorile circumferinței abdominale și metoda SCORE

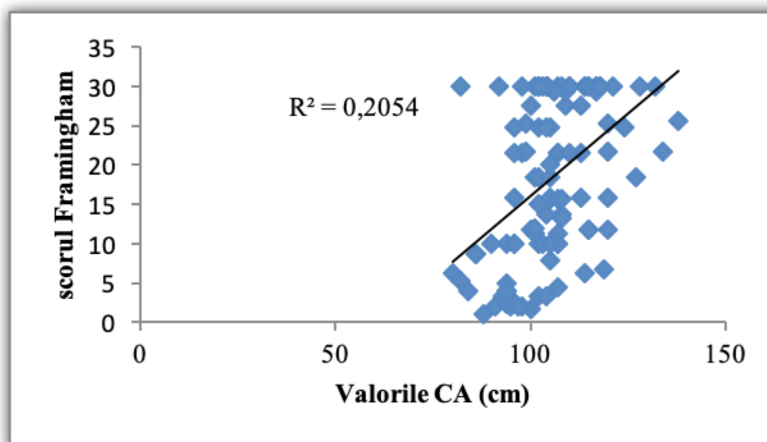


Figura 2.24. Relația dintre valorile circumferinței abdominale și scorul Framingham

Concluzii

Participanții în studiu de sex masculin au prezentat un risc semnificativ mai mare, comparativ cu femeile. A fost analizată corelația dintre IMC, CA și scorurile de estimare a riscului cardio-/cerebrovascular global, determinându-se o corelație pozitivă a IMC cu scala SCORE (r=0,20) și cu scorul Framingham (r=0,36), pe când între circumferința abdominală, harta SCORE (r=0,43) și scorul Framingham (r=0,45) s-a atestat o relație mai puternică. Deci, CA reprezintă un predictor mai puternic decât IMC în evaluarea riscului vascular, de aceea au fost elaborate recomandări ca circumferința abdominala să înlocuiască indicele masei corporale ca marker clinic de apreciere a obezității.

2.4.2. Cercetarea relației dintre modificările arteriale și riscul de evenimente vasculare la populația cu sindrom metabolic

Mai multe studii au constatat că modificările aterosclerotice asimptomatice reprezintă un predictor independent al riscului vascular. O evaluare recentă a indicat ca utilă folosirea ecocardiografiei în stratificarea precisă a nivelului de risc la pacienții hipertensivi. Relația dintre indicele intima–media și evenimentele cardiovasculare este una directă, dar o valoare ≥0,9 mm poate fi considerată o estimare conservatoare a alterării semnificative a vasului [81, 82].

Există însă puține studii în literatură care să analizeze concomitent utilizarea scorurilor de estimare a riscului vascular global și markerii ecografici ai aterogenezei subclinice în populația cu sindrom metabolic.

În acest context, ne-am propus evaluarea markerilor de aterogeneză (complexul intima–media, prezența plăcilor ateromatoase) în același lot de subiecți cu SM pentru identificarea unor posibile asocieri între parametrii ecografici, scorurile de estimare a riscului cardio-/cerebrovascular, caracteristicile antropometrice, clinice și ceilalți factori de risc de tip metabolic pentru afectarea vasculară. Pentru fiecare participant a fost completată fișa de examinare, ce a cuprins: vârsta și sexul persoanei; parametri antropometrici; tensiunea arterială sistolică și cea diastolică; parametri biochimici (glicemia à jeun, hemoglobina glicozilată A1c, colesterolul total, HDL și LDL, trigliceridele serice); rezultatele examinării ecografice a segmentului extracranian carotidian. Totodată, a fost determinat nivelul de risc prin cele două scoruri – SCORE și Framingham. Rezultatele examenului prin ecografie carotidiană au fost apreciate prin corelație cu aceste scoruri de estimare a riscului vascular.

S-a urmărit evidențierea legăturii dintre valorile CIM și caracteristicile clinico-metabolice ale grupului de studiu, cea mai bună corelație stabilindu-se cu scorul Framingham (*tabelul 2.6*).

Tabelul 2.6. Corelațiile dintre parametrii ecografici ai aterogenezei subclinice și caracteristicile clinico-metabolice ale lotului de studiu

Parametri	CIM
HTA	r=0,14
CA	r=0,45
IMC	r=0,3
Diagrama SCORE	r=0,26
Scorul Framingham	r=0,67
Colesterolul LDL	r=0,27
Colesterolul HDL	r=-0,09
Colesterolul total	r=0,13
Trigliceridele	r=0,37
Hemoglobina glicată A1c	r=0,36
Glicemia	r=0,11
Acidul uric	r=0,08

A fost analizată legătura dintre valorile complexului intima–media și profilul lipidic, determinându-se o relație negativă cu colesterolul HDL (r= -0,27), pozitivă cu colesterolul LDL (r=0,09) și colesterolul total (r=0,13), cea mai bună corelație stabilindu-se cu hemoglobina glicată A1c (r=0,36) și cu nivelul trigliceridelor (r=0,37).

A fost cercetată și legătura dintre valorile CIM, IMC și CA, constatându-se o corelație mai slabă cu IMC versus CA (r=0,3 vs r=0,45), ceea ce confirmă faptul că distribuția pe regiuni a țesutului adipos are o mai mare importanță pentru riscul cardiovascular decât greutatea corporală totală, măsurarea acestui parametru fiind o metodă ieftină și universală. S-a observat majorarea CIM în funcție de vârstă.

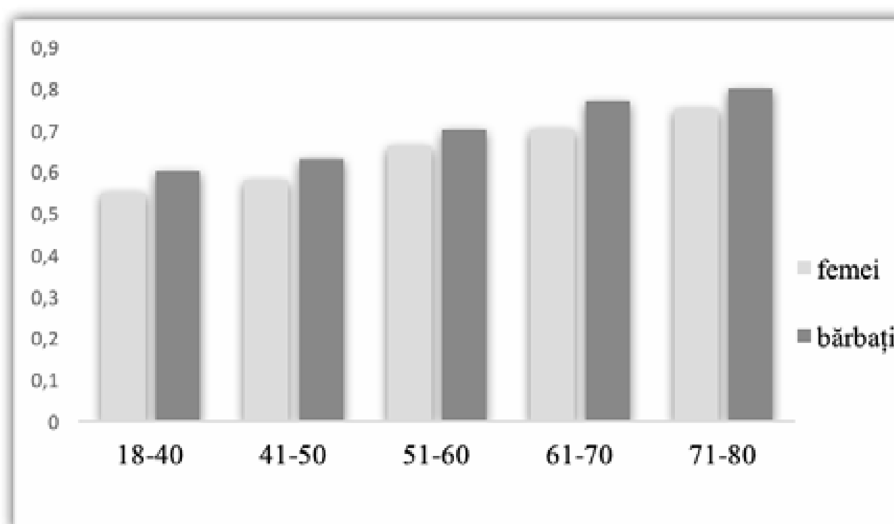


Figura 2.25. Dinamica CIM în funcție de vârsta persoanei

Valoarea medie a CIM la populația studiată a constituit 0,67±0,015 mm (CI 95%, 0,64-0,7 mm). În figura 2.25 este prezentată dinamica CIM în funcție de vârstă, iar în figura 2.26 – repartizarea subiecților în funcție de valorile CIM.

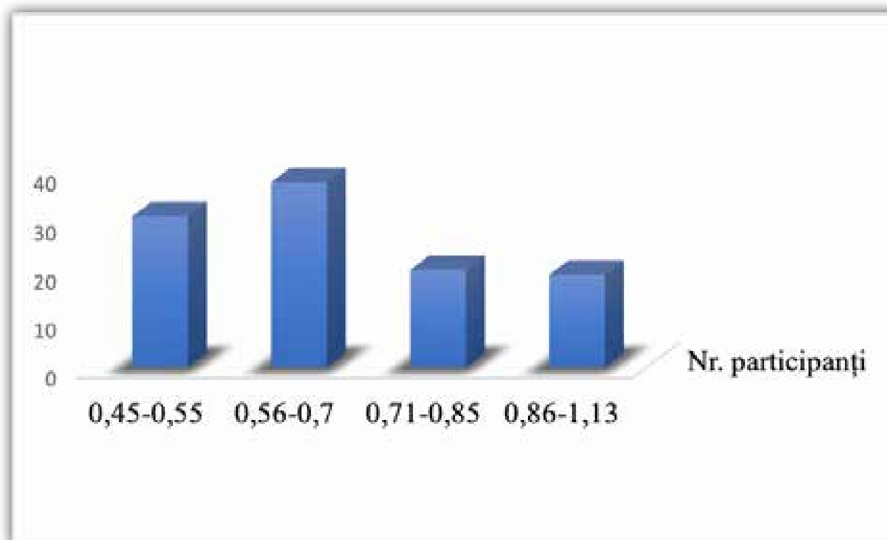


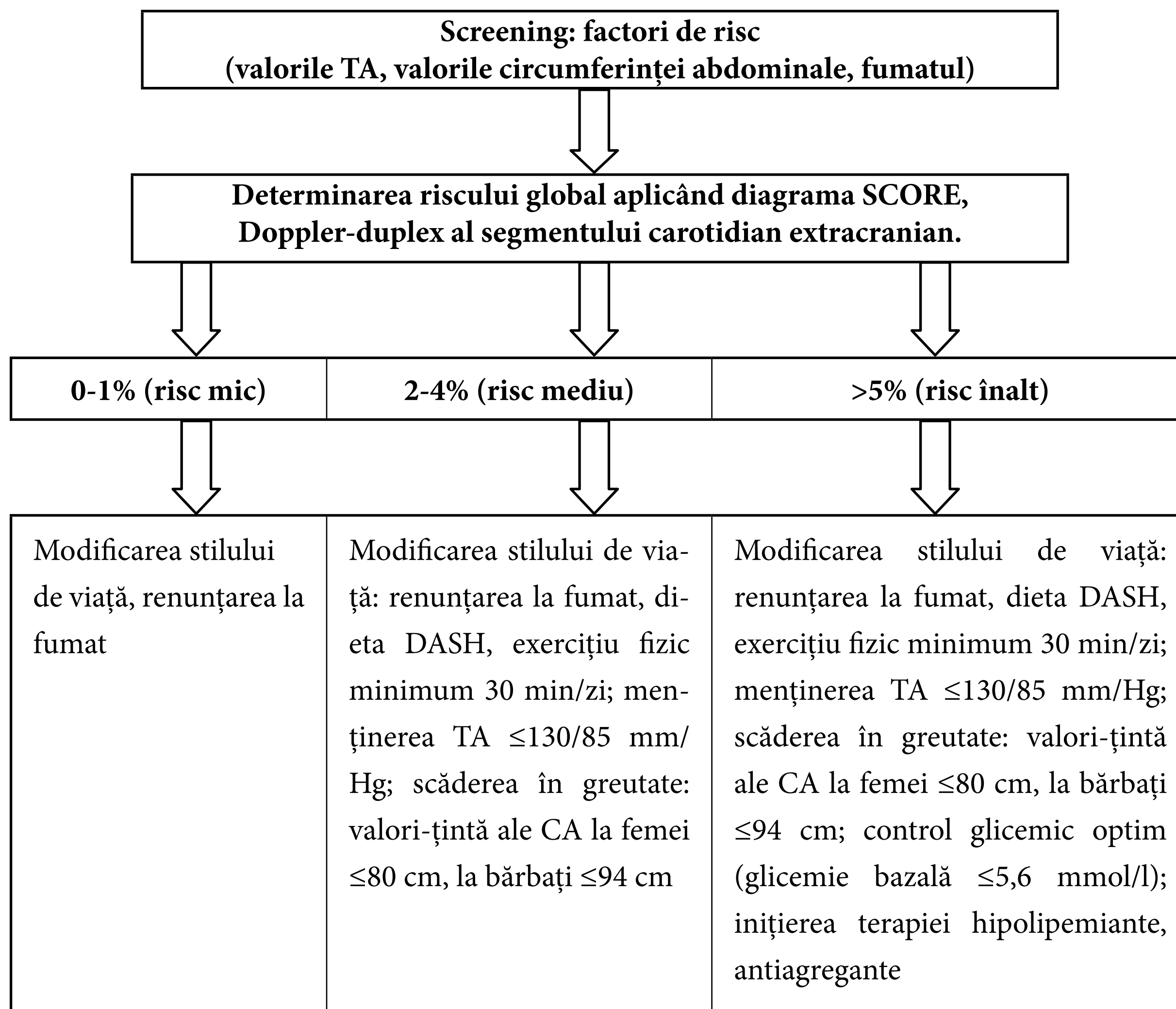
Figura 2.26. Repartizarea participanților în studiu în funcție de valorile CIM

Ateromatoza carotidiană a fost identificată la 31,5% din participanți, cu o ușoară predominare la bărbați (32,6% versus 30,65%), aceștia fiind clasificați prin scoruri mai ales în nivelele de risc *mediu* și *mare* pentru evenimente vasculare (SCORE – 5,91%, Framingham – 24,12%), valoarea medie a CIM fiind de 0,75±0,02 mm. Au fost comparate valorile medii ale CIM la populația cu SM și fără plăci aterosclerotice (CIM = 0,64±0,015 mm) și valorile CIM la subiecții cu SM și plăci, constatându-se valori mai mari, semnificative statistic, ale CIM la persoanele cu ateromatoză carotidiană ($p<0,05$). S-a constatat că CIM al foștilor fumători și al fumătorilor actuali (0,72±0,022 mm) este mai mare decât al nefumătorilor (0,67±0,017 mm), valorile fiind semnificative statistic ($p<0,05$).

Concluzii

1. Sindromul metabolic se manifestă cu o rată de 36% în populația rurală studiată. Comparativ cu valorile înregistrate la alte populații pe plan mondial, putem afirma că în această localitate incidența SM este relativ mare.
2. În evaluarea riscului de evenimente vasculare, utilizarea examenului Doppler-duplex al segmentului extracranian al carotidelor completează informațiile obținute prin scorurile de risc.
3. Studiul nostru demonstrează o corelație semnificativă între dimensiunile circumferinței abdominale, scorul Framingham și harta SCORE, precizând că obezitatea abdominală este un factor de risc mai important pentru patologiile vasculare, comparativ cu IMC.
4. S-a constatat o corelație între valorile trigliceridelor serice și CIM, ceea ce ar putea influența alegerea medicației hipolipemiante la această categorie de pacienți în favoarea fibraților, acidului nicotinic, acizilor grași omega 3, statinelor și contraindicarea sechestranților de acizi biliari.
5. A fost determinată o corelație între valorile hemoglobinei glicate A1c și CIM, astfel explicându-se relația dintre controlul glicemic nesatisfăcător și modificările morfologice vasculare.
6. S-a evidențiat prezența unei corelații mai bune între valorile CIM și scorul Framingham versus harta SCORE.
7. Au fost determinate valori mai mari, semnificative statistic, ale CIM la populația cu ateromatoză carotidiană în comparație cu populația cu SM, dar fără plăci aterosclerotice în segmentul extracranian carotidian. Valorile CIM la persoanele cu SM și ateromatoză carotidiană au corelat cu vârsta și cu nivelul de risc conform scorului Framingham.
8. Din punctul de vedere al markerilor aterosclerozei subclinice, s-a constatat că CIM al fumătorilor actuali și al foștilor fumători este statistic semnificativ mai mare decât al nefumătorilor ($p<0,05$) în populația cu SM.

Propunem următorul algoritm de evaluare a riscului vascular și de management al riscului la subiecții cu sindrom metabolic în scopul profilaxiei primare:



După cum se cunoaște, SM crește riscul aterosclerozei intra- sau extracraniene, astfel el poate fi asociat cu un risc mai mare de accident vascular cerebral. O serie de studii au arătat că jumătate din pacienții cu boală aterosclerotică extra- sau intracraniană au prezentat și sindrom metabolic [88, 89, 90].

Sindromul metabolic este larg răspândit în prezent, de aceea un număr mare de oameni din întreaga lume sunt în pericol [91, 92]. Prin urmare, este necesar să se acorde o atenție deosebită incidenței acestui sindrom în scopul de a preveni bolile vasculare, în special la vârstnici.

În sindromul metabolic, riscul de boli cerebrovasculare este multifactorial, iar depistarea timpurie și tratamentul acestuia pot preveni evenimentele vasculare nedorite. Deoarece frecvența SM la pacienții cu accident vascular cerebral este mai mare decât la persoanele considerate sănătoase, este important de a monitoriza componentele individuale ale sindromului metabolic, inclusiv de a se lua măsuri în privința stilului de viață (exerciții fizice, pierderea în greutate, dietă adecvată) și a aplica farmacoterapia (medicamente pentru menținerea tensiunii arteriale, scăderea lipidelor, controlul glicemiei și terapie antiplachetară).

BIBLIOGRAFIE

1. CARO, J.J.; HUYBRECHTS, K.F.; DUCHESNE, I. Management patterns and costs of acute ischemic stroke: an international study. In: *Stroke*. 2000, vol. 31(3), pp. 582-590.
2. STRONG, K.; MATHERS, C.; BONITA, R. Preventing stroke: saving lives around the world. In: *The Lancet Neurology*. 2007, vol. 6(2), pp. 182-187.
3. YOON, S.S.; BYLES, J. Perceptions of stroke in the general public and patients with stroke: a qualitative study. In: *BMJ*. 2002, vol. 324(7345), p. 1065.
4. HICKEY, A.; O'HANLON, A.; McGEE, H.; et al. Stroke awareness in the general population: knowledge of stroke risk factors and warning signs in older adults. In: *BMC Geriatrics*. 2009, vol. 9(1), p. 35.
5. FEIGIN, V.L.; NORRVING, B.; GEORGE, M.G.; et al. Prevention of stroke: a strategic global imperative. In: *Nat. Rev. Neurol*. 2016, vol. 12(9), pp. 501-512.
6. BÉJOT, Y.; OSSEBY, G.V.; ABOA-EBOULÉ, C.; et al. Dijon's vanishing lead with regard to low incidence of stroke. In: *Eur. J. Neurol*. 2009, nr. 16, pp. 324-329.
7. BÉJOT, Y.; BENATRU, I.; ROUAUD, O.; et al. Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. In: *J. Neurol. Sci*. 2007, nr. 262, pp. 85-88.
8. TRUELSEN, T.; PIECHOWSKI-JÓŹWIAK, B.; BONITA, R.; et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. In: *Eur. J. Neurol*. 2006, nr. 13, pp. 581-598.
9. MESCHIA, J.F.; BUSHNELL, C.; BODEN-ALBALA, B.; et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke*. 2014, vol. 45(12), pp. 3754-3832.
10. O'DONNELL, M.J.; CHIN, S.L.; RANGARAJAN, S.; et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. In: *Lancet*. 2016, vol. 388(10046), pp. 761-775.
11. SUK, S.-H.; SACCO, R.L.; BODEN-ALBALA, B.; et al. Abdominal Obesity and Risk of Ischemic Stroke. In: *The Northern Manhattan Stroke Study*. 2003, vol. 34(7), pp. 1586-1592.
12. BODENANT, M.; KUULASMAA, K.; WAGNER, A.; et al. Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: the MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) study. In:

Stroke. 2011: STROKEAHA. 111.614099.

13. DEY, D.K.; ROTHENBERG, E.; SUNDH, V.; et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and Risk for Stroke in Older People. In: *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002, vol. 50(9), pp. 1510-1518.
14. ZHANG, X.; SHU, X.-O.; GAO, Y.-T.; et al. General and abdominal adiposity and risk of stroke in Chinese women. In: *Stroke*. 2009, vol. 40(4), pp. 1098-1104.
15. FOX, C.S.; MASSARO, J.M.; HOFFMANN, U.; et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. In: *Circulation*. 2007, vol. 116(1), pp. 39-48.
16. http://www.who.int/mediacentre/
17. SIANI, A.; CAPPUCCIO, F.P.; BARBA, G.; et al. The Relationship of Waist Circumference to Blood Pressure: The Olivetti Heart Study. In: *American Journal of Hypertension*. 2002, vol. 15(9), pp. 780-786.
18. ISO, H.; JACOBS, D.R.J.; WENTWORTH, D.; et al. Serum Cholesterol Levels and Six-Year Mortality from Stroke in 350,977 Men Screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. In: *New England Journal of Medicine*. 1989, vol. 320(14), pp. 904-910.
19. LEPPÄLÄ, J.M.; VIRTAMO, J.; FOGELHOLM, R.; et al. Different Risk Factors for Different Stroke Subtypes. In: *Association of Blood Pressure, Cholesterol, and Antioxidants*. 1999, vol. 30(12), pp. 2535-2540.
20. BOTS, M.L.; ELWOOD, P.C.; NIKITIN, Y.; et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centers in Europe. In: *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2002, vol. 56(1), pp. 19-24.
21. SHAHAR, E.; CHAMBLESS, L.E.; ROSAMOND, W.D.; et al. Plasma Lipid Profile and Incident Ischemic Stroke. In: *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. 2003, vol. 34(3), pp. 623-631.
22. NYGÅRD, O.; VOLLSET, S.; REFSUM, H.; et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland homocysteine study. In: *JAMA*. 1995, vol. 274(19), pp. 1526-1533.
23. SUTTON-TYRRELL, K.; BOSTOM, A.; SELHUB, J.; ZEIGLER-JOHNSON, C. High Homocysteine Levels Are Independently Related to Isolated Systolic Hypertension in Older Adults. In: *Circulation*. 1997, vol. 96(6), pp. 1745-1749.
24. OSGANIAN, S.K.; STAMPFER, M.J.; SPIEGELMAN, D.; et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and adolescent trial for cardiovascular health. In: *JAMA*, 1999, vol. 281(13), pp. 1189-1196.
25. KAHLEOVÁ, R.; PALYZOVÁ, D.; ZVÁRA, K.; et al. Essential hypertension in adolescents:

association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. In: *American Journal of Hypertension*. 2002, vol. 15(10), pp. 857-864.

26. LIM, U.; CASSANO, P.A. Homocysteine and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. In: *American Journal of Epidemiology*. 2002, vol. 156(12), pp. 1105-1113.
27. NEUGEBAUER, S.; TARNOW, L.; STEHOUWER, C; et al. Total plasma homocysteine is associated with hypertension in Type I diabetic patients. In: *Diabetologia*. 2002, vol. 45(9), pp. 1315-1324.
28. SUNDSTRÖM, J.; SULLIVAN, L.; D'AGOSTINO, R.B.; et al. Plasma Homocysteine, Hypertension Incidence, and Blood Pressure Tracking. In: *The Framingham Heart Study*. 2003, vol. 42(6), pp. 1100-1105.
29. DANAEI, G.; FINUCANE, M.M.; LIN, J.K.; et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. In: *Lancet*. 2011, vol. 377(9765), pp. 568-577.
30. ARONOW, W.S. Hypertension and left ventricular hypertrophy. In: *Annals of Translational Medicine*. 2017, nr. 5(15).
31. ROBERTSON, C.M.; GERRY, F.; FOWKES, R.; PRICE, J.F. Carotid intima–media thickness and the prediction of vascular events. In: *Vascular Medicine*. 2012, vol. 17(4), pp. 239-248.
32. CHIRONI, G.; SIMON, A. The prognostic value of carotid intima–media thickness revisited. In: *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2013, vol. 106(1), pp. 1-3.
33. FEIG, D.I.; KANG, D.-H.; JOHNSON, R.J. Uric acid and cardiovascular risk. In: *New England Journal of Medicine*. 2008, vol. 359(17), pp. 1811-1821.
34. CAHILL, P.A.; REDMOND, E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. In: *Atherosclerosis*. 2016, nr. 248, pp. 97-109.
35. RODRIGUES, M. Clinical impact of Intima–Media Thickness. In: *IJCNMH*. 2014, nr. 1(1): S05.
36. MESCHIA, J.F.; et al. Evaluation and Management of Atherosclerotic Carotid Stenosis. In: *Mayo Clin. Proc*. 2017, vol. 92(7), pp. 1144–1157.
37. MARULANDA-LONDOÑO, E.; CHATURVEDI, S. Stroke due to large vessel atherosclerosis. In: *Neurol. Clin. Pract*. 2016, vol. 6(3), pp. 252–258.
38. WIDMER, R.J.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. In: *Glob. Cardiol. Sci. Pract*. 2014, vol. 2014(3), pp. 291–308.
39. ROQUER, J.; SEGURA, T.; SERENA, J.; CASTILLO, J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. In: *Cerebrovasc. Dis*. 2009, nr. 27(1), pp. 25-37.

40. BOEHME, A.K.; et al. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. In: *Circulation Research*. 2017, nr. 120, pp. 472-495.
41. GOLDSTEIN, L.B.; BUSHNELL, C.D.; ADAMS, R.J.; et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke*. 2011, vol. 42(2), pp. 517-584.
42. NAGHAVI, M.; FALK, E.; HECHT, H.S.; et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient – Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. In: *Am. J. Cardiol*. 2006, nr. 98(2A), pp. 2-15.
43. BOTS, M.L.; SUTTON-TYRRELL, K. Lessons from the Past and Promises for the Future for Carotid Intima–Media Thickness. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2012, vol. 60, nr. 17.
44. LORENZ, M.W.; MARKUS, H.S.; BOTS, M.L.; et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima–media thickness: a systematic review and meta-analysis. In: *Circulation*. 2007, vol. 115(4), pp. 459-467.
45. NAQVI, T.Z.; LEE, M.S. Carotid Intima–Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. In: *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014, vol. 7, nr. 10.
46. TOUBOUL, P.J.; HENNERICI, M.G.; MEAIRS, S.; et al. Mannheim carotid intima–media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. In: *Cerebrovasc. Dis*. 2007, nr. 23, pp. 75–80.
47. GROPPA, ST.; ZOTA, E.; CHIFORIȘINA, V.; EFREMOVA, D. Importanța caracteristicilor ultrasonografice ale plăcilor aterosclerotice carotidiene ca factor predictor al accidentului vascular cerebral ischemic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2015, vol. 4(49), pp. 134-137. ISSN 1857-0011.
48. GEROULAKOS, G.; RAMASWAMI, G.; NICOLAIDES, A. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. In: *Br. J. Surg*. 1993, vol. 80(10), pp. 1274-1278.
49. SZTAJZEL, R. Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque. In: *Swiss Med. Wkly*. 2005, nr. 135, pp. 635– 643.
50. CASADEI, A.; FLOREANI, M.; CATALINI, R. Sonographic characteristics of carotid artery plaques: Implications for follow-up planning? In: *J. Ultrasound*. 2012, nr. 15(3), pp. 151–157.
51. De BRAY, J.M.; BAUD, J.M.; DAUZAT, M. Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. In: *Cerebrovasc. Dis*. 1997, nr. 7, pp. 289–296.
52. PRABHAKARAN, S.; RUNDEK, T.; RAMAS, R. Carotid Plaque Surface Irregularity Predicts Ischemic Stroke. The Northern Manhattan Study. In: *Stroke*. 2006, nr. 37, pp. 2696-2701.

53. SNOW, M.; BEN-SASSI, A.; WINTER, R.K. Can carotid ultrasound predict plaque histopathology? In: *J. Cardiovasc. Surg.* (Torino). 2007, vol. 48(3), pp. 299-303.
54. SPENCE, J.D. Measurement of Carotid Plaque Burden. In: *JAMA Neurol*. 2015, vol. 72(4), pp. 383-384.
55. MATHIESEN, E.B.; JOHNSEN, S.H. Carotid Plaque Area and Intima–Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study. In: *Stroke*. 2011, vol. 42, pp. 972-978.
56. WANNARONG, T.; PARRAGA, G.; BUCHANAN, D. Progression of Carotid Plaque Volume Predicts Cardiovascular Event. In: *Stroke*. 2013, nr. 44, pp. 1859-1865.
57. U-KING-IM, J.M.; et al. Measuring Carotid Stenosis on Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography. In: *Stroke*. 2004, nr. 35, pp. 2083-2088.
58. LOVRENCIC-HUZJAN, A.; RUNDEK, T.; KATSNELSON, M. Recommendations for Management of Patients with Carotid Stenosis. In: *Stroke Res. Treat*. 2012, nr. 2012: 175869.
59. NAYLOR, A.R. Endarterectomy versus stenting for stroke prevention. In: Stroke and Vascular Neurology. 2018, nr. 3: e000146. Disponibil pe: doi:10.1136/svn-2018-000146
60. World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva, Switzerland: WHO. 2004. Disponibil pe: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf 2
61. MORARU, A.; PASCAL, O.; HAMIȚCHI, E. ș.a. *Reabilitarea medicală a bolnavului cu accident vascular cerebral. Protocol clinic național*. Chișinău, 2012. 69 p.
62. HOSSAIN, P.; KAWAR, B.; El NAHAS, M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. In: *N. Engl. J. Med*. 2010, nr. 356, pp. 213-215.
63. CUROCICHIN, G. Rolul substanțelor macronutriente în sindromul metabolic. In: *Curierul Medical*. 2009, vol. 1(307), pp. 62-64.
64. JABED, I.; MAHMUDUR, R.; QUAZI, T. Association Between Acute Stroke and Metabolic Syndrome. In: *J. Med*. 2010, nr. 11, pp. 124-127.
65. RAKESH, M.; VISWANATHAN, M. Changing definitions of metabolic syndrome. In: *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2012, vol. 16(1), pp. 7-12.
66. FERESHTEH A.; SALARI, M.; AMINOROAYA, A. et al. Metabolic syndrome in ischemic stroke. A case control study. In: *J. Res. Med. Sci*. 2012, vol. 17(2), pp. 167-170.
67. BĂJENARU, O. *Relația dintre sindromul metabolic și funcțiile cerebrale în condiții normale și patologice*. EMCB. 2008. Disponibil pe: www.emcb.ro/article.php?story= 20080801122725301
68. PISCHON, T.; FRANK, B. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. In: *Atherosclerosis*. 2008, vol. 197(1), pp. 392-399.

69. LUGOGO, N.L.; BAPPANAD, D.; KRAFT, M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. In: *Biochim. Biophys. Acta*. 2015, nr. 1810, pp. 1120–1126.
70. GUPTA, A.K.; DAHLOF, B. et al. Metabolic Syndrome, independent of its components, is a risk factor for Stroke and Death but not for Coronary Heart Disease among Hypertensive patients in the ASCOT-BPLA. In: *Diabetes Care*. 2010, vol. 33(7), pp. 1647-1651.
71. CUROCICHIN, Gh. Prevalența și caracteristica genetică a dereglărilor din componența sindromului metabolic la pacienții din sectorul asistenței medicale primare. In: *Curierul Medical*. 2009, nr. 2(308), pp. 29-36.
72. *Framingham Heart Study*. Disponibil pe: www.framinghamheartstudy.org/
73. DAVIS, M.; ANDRADE, J.; TAYLOR, C.; IGNASZEWSKI, A. Cardiovascular risk factors and models of risk prediction: Recognizing the leadership of Dr Roy Dawber. In: *British Columbia Medical Journal*. 2010, vol. 52(7), pp. 342-348.
74. WILSON, P.W.F.; D'AGOSTINO, R.B.; LEVY, D.; et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. In: *Circulation*. 1998, nr. 97, pp. 1837-1847.
75. BAICUS, C. Variabilele cantitative – medicina bazată pe dovezi. In: *Stetoscop*. 2008, nr. 73, p. 21. Disponibil pe: http://www.stetoscop.ro/arhiva/2008/73/medicinabazatapedovezi.php
76. AARABI, M.; JACKSON, P.R. Coronary risk in South Asians: Role of ethnicity and blood sugar. In: *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2004, nr. 11, pp. 389-393.
77. *What is a CARDIAC risk assessment?* Disponibil pe: http://www.labtestsonline.org/understanding/analytes/cardiac_risk/glance.html (citat 18 martie 2011).
78. RUIJTER, W.; WESTENDORP, R.G.J.; ASSENDELFT, W.J.J.; et. al.. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people population based observational cohort study. In: *BMJ*. 2008, nr. 337.
79. RIDKE, P.M.; DANIELSON, E.; FONSECA, F.A.H.; et al. JUPITER Study Group Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. In: *N. Engl. J. Med*. 2008, nr. 359, pp. 2195-2207.
80. KONES, R. The Jupiter study, CRP screening, and aggressive statin therapy-implications for the primary prevention of cardiovascular disease. In: *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2009, vol. 3(4), pp. 309-315.
81. Ghidul din 2016 al SEC pentru managementul fibrilației atriale, elaborat în colaborare cu AECCT. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2017, vol. 27, nr. 2, p. 252.
82. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. In: *European Heart Journal*. 2016, nr. 37, pp. 2893–2962.
83. PANTEA, V. Sindromul metabolic. In: *Revista Medicală Română*. 2008, vol. LV, nr. 1, pp. 12-14.

84. IRACE, C.; CORTESE, C.; FIASCHI, E.; et al. Components of the Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis. Role of Elevated Blood Pressure. In: *Hypertension Journal*. 2005, nr. 45, pp. 597-601.
85. ALEXESCU, T.; MOȚOCU, M. Obezitatea și sindromul metabolic. Epidemiologie și etiopatogenie. In: *Clujul Medical*. 2009, vol. 82, nr. 3, pp. 353-359.
86. PANAGIOTAKOS, D.B.; POLYCHRONOPOULOS, E. The role of Mediterranean Diet in the Epidemiology of Metabolic Syndrome, Converting Epidemiology to clinical practice. In: *Lipids in Health and Disease*. 2005, nr. 4, p. 7.
87. SUK, S.H.; SACCO, R.L.; BODEN-ALBALA, B. et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. In: *Stroke*. 2003, nr. 34(7), pp. 1586-1592.
88. OVBIAGELE, B.; SAVER, J.L.; LYNN, M.J.; CHIMOWITZ, M. WASID Study Group. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherostenosis. In: *Neurology*. 2006, vol. 66(9), pp. 1344-1349.
89. BONORA, E.; KIECHL, S.; WILLEIT, J.; et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome prospective data from the Bruneck Study. In: *Diabetes Care*. 2003, vol. 26(4), pp. 1251-1257.
90. ISHIZAKA, N.; ISHIZAKA, Y.; TAKAHASHI, E.; et al. Association between insulin resistance and carotid arteriosclerosis in subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003, vol. 23(2), pp. 295-301.
91. DESROCHES, S.; LAMARCHE, B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. In: *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2007, vol. 32(1), pp. 23–32.
92. KOLOVOU, G.D.; ANAGNOSTOPOULOU, K.K.; SALPEA, K.D.; MIKHAILIDIS, D.P. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. In: *American Journal of the Medical Sciences*. 2007, vol. 333(6), pp. 362–371.
93. KOTHARI, V.; STEVENS, R.J.; ADLER, A.I.; et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. In: *Stroke*. 2002, nr. 33, pp. 1776-1781.
94. FOLSOM, A.R.; CHAMBLESS, L.E.; BALLANTYNE, C.M.; et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. In: *Arch. Intern. Med*. 2006, nr. 166, pp. 1368-1373.
95. MEERWALDT, R.; GRAAFF, R.; OOMEN, P.H.; et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation end product accumulation. In: *Diabetologia*. 2004, nr. 47, pp. 1324-1330.
96. LUTGERS, H.L.; GERRITS, E.G.; GRAAFF, R.; et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. In: *Diabetologia*. 2009, nr. 52, pp. 789-797.

97. Ghidul ESC de diabet, prediabet și boli cardiovasculare, elaborat în colaborare cu EASD. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2013, vol. 23, suppl. D. 84 p.
98. *UKPDS Cardiac Risk Calculator*. Disponibil pe: https://www.mdapp.co/ukpds-cardiac-risk-calculator-215/
99. Ghidul ESC/ESH 2018 pentru managementul hipertensiunii arteriale. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2018, vol. 28, nr. 4.

Stanislav Groppa, academician, prof. univ., dr. hab. șt. med.;
Daniela Efremova, cercetător științific;
Natalia Ciobanu, cercetător științific;
Eremei Zota, dr. șt. med.

CAPITOLUL 3

EVIDENȚIEREA CARACTERISTICILOR CLINICE ȘI A SPECTRULUI FACTORILOR DE RISC LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC SUPORTAT

3.1. Factorii de risc pentru patologia cerebrovasculară la pacienţii cu accident vascular cerebral suportat

În prezent, lumea se confruntă cu o epidemie de AVC, luând în considerație creșterea cu 26% a mortalității prin această afecțiune între anii 1990 și 2010 [1]. Accidentele vasculare cerebrale recurente constituie 25-30% din totalul AVC care pot fi prevenite, mai frecvent acestea sunt ischemice, provoacă o rată mai înaltă de invaliditate și de letalitate și sunt mai costisitoare decât un AVC primar [2, 3]. După un AVC sau AIT, riscul de recurență constituie aproximativ 1% la 6 ore, 2% la 12 ore, 3% la 2 zile, 5% la 7 zile, 10% la 14 zile, 11,1% la 1 an, 26,4% la 5 ani și 39,2% la 10 ani [1, 4]. Prin urmare, AVC sau AIT este o urgență medicală care necesită, pe de o parte, diagnostic și tratament imediat, iar pe de altă parte – măsuri eficiente de prevenire a evenimentelor vasculare cerebrale repetate.

Prevenția secundară optimă a AVC recurent include un diagnostic rapid și precis al primului eveniment cerebrovascular, un tratament imediat și susținut al bolii cardiovasculare și controlul factorilor de risc ce cauzează apariția AVC [1]. După cum a fost menționat în Capitolul I, strategiile de prevenție a AVC primar și a celui secundar se împart în două grupe: populaționale și strategii pentru persoanele cu risc înalt de boli cardiovasculare [5]. Luând în considerare faptul că AVC recurente constituie o proporție notabilă (25-30%) din totalul AVC prevenibile [1, 2], reiese că aceste strategii sunt implementate nereușit [1]. Predictorii de aderență slabă la strategiile de prevenție secundară includ: vârsta tânără, preocupările specifice crescute cu privire la medicamente, perceperea redusă a beneficiilor medicamentelor (de exemplu, înțelegerea insuficientă a beneficiilor potențiale și a efectelor adverse), funcția cognitivă redusă, lipsa unei evidențe a administrării medicamentelor și constrângerile financiare, inclusiv acoperirea insuficientă a asigurării pentru costurile medicamentelor [1, 6, 7]. Însă a fost demonstrat că implementarea imediată a strategiilor eficiente de prevenire secundară la pacienții cu AVC sau AIT poate reduce sarcina afecțiunii cu până la un sfert [1].

În acest context, pe lângă programele de screening desfășurate în rândul populației Republicii Moldova, ne-am propus și identificarea factorilor de risc pentru patologia cerebrovasculară la pacienții care au supor-

tat un AVC. Aceștia au fost examinați în cabinetul de prevenție a AVC din cadrul Secției de boli cerebrovasculare a Institutului de Medicină Urgentă (IMU). În continuare prezentăm rezultatele preliminare obținute la pacienții cu AVC ischemic suportat. În acest studiu au fost incluși 137 de pacienți – 53 (39%) femei și 84 (61%) bărbați, cu o medie de vârstă de 63,9±11,15 ani. Hipertensiunea arterială (pacienți la care a fost stabilit diagnosticul de hipertensiune sau primeau tratament antihipertensiv) a fost cel mai frecvent factor de risc, identificat la 108 (79%) pacienți. Iar 42% din acești pacienții nu primeau tratament antihipertensiv sau o făceau în mod neregulat și 83% prezentau semne de hipertrofie ventriculară stângă la ECG. Prezența plăcilor aterosclerotice a fost identificată la 104 (76%) pacienți, obezitate abdominală (>80 cm pentru femei și >94 cm pentru bărbați) – la 103 (75%), iar colesterol total crescut – la 90 (66%); 22 (16%) pacienți erau fumători și 36 (26%) – foști fumători.

Anamneza pozitivă de AVC sau AIT a fost prezentă la 48 (36%) pacienți, din care 85% prezentau hipertensiune arterială, iar 29% din aceștia nu urmau un tratament antihipertensiv. De asemenea, 13% din totalul persoanelor care au suportat un AVC sau un AIT continuau să fumeze și 35% aveau o alimentație cu exces de grăsimi de origine animală. Hipertrofia miocardică stângă la ECG, care este un marker pentru AVC [8], a fost prezentă la 108 (79%) pacienți, iar modificări ischemice acute au fost determinate la 2 (1%). Am evaluat și indicele de masă corporală, obținând următoarele rezultate: 43 (31%) pacienți au avut un IMC ≥30, ceea ce indică prezența obezității de diferite grade, 68 (49%) pacienți au fost supraponderali și 27 (20%) – normoponderali. Fibrilație atrială a fost identificată la 29 (21%) pacienți și 24 (18%) au avut diabet zaharat (*figura 3.1*).

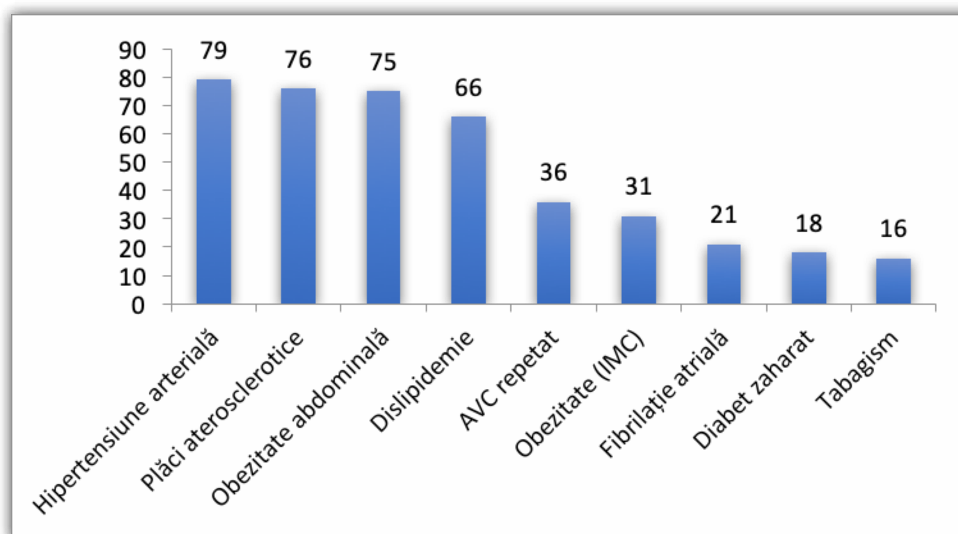


Figura 3.1. Ponderea factorilor de risc pentru AVC la pacienții cu AVC suportat (%)

Rezultatele studiului nostru indică prezența incidenței crescute a factorilor de risc modificabili și, cel mai important, aderența insuficientă la strategiile de profilaxie secundară în rândul persoanelor care au suportat un AVC. Acest lucru ne vorbește despre lacunele existente în conștientizarea AVC ca o problemă majoră de sănătate, ce necesită măsuri urgente pentru a fi combătută. Prin urmare, paralel cu măsurile de prevenție (medicale, nemedicale) este necesară elaborarea și implementarea unor programe de educație a populației

în ceea ce privește importanța prevenirii și controlului factorilor de risc pentru AVC. Aceste măsuri sunt esențiale pentru o viitoare reducere atât a morbidității, cât și a mortalității prin AVC.

Un accident vascular cerebral se poate întâmpla oricui și în orice moment. Anterior se considera că majoritatea cazurilor de AVC (aproximativ 75%) apar la persoanele cu vârsta peste 65 de ani [9, 10], însă mai multe studii recente au raportat o creștere a incidenței AVC ischemice în special la vârste mai tinere începând cu anii 1980, pe când incidența la vârste mai înaintate a scăzut în aceeași perioadă [11-16]. La nivel mondial, anual, mai mult de două milioane de tineri adulți suferă un AVC ischemic [17, 18]. În majoritatea studiilor, limitele de vârstă care definesc AVC cu debut timpuriu sunt între 18 și 50 de ani [11, 19, 20, 21]. Limita superioară de 50 de ani este cel mai des folosită pentru a defini ”debutul timpuriu”, ”AVC cu debut la tineri” sau ”AVC la adulți tineri” [11, 22, 23], iar aceasta se bazează pe diferitele caracteristici clinice specifice pentru pacienții cu AVC mai tineri și pentru cei mai în vârstă, în special factorii de risc și cauzele afecțiunii [11, 24]. Proporția AVC la adulții tineri diferă, de la o țară la alta, de la 5% la 20% din totalul AVC [13, 25, 26,], iar datele la nivel mondial raportează în ultimele decenii o creștere cu până la 40% a incidenței acestei afecțiuni la adulții tineri [16, 17, 21]. La această categorie de populație care au suferit un AVC, riscul în 20 de ani de AVC ischemic constituie aproximativ 19% [27].

Posibilele explicații pentru incidența înaltă a AVC printre tineri sunt: o mai bună conștientizare a populației sau o precizie îmbunătățită a diagnosticului; prevalența în creștere a factorilor de risc cunoscuți ai AVC (de exemplu, majorarea prevalenței inactivității fizice, obezității, diabetului zaharat de tip 2, consumului tot mai mare de alcool sau droguri); creșterea prevalenței factorilor legați de stilul de viață modern, cu dovezi științifice limitate și cauzalitate incertă (de exemplu, ore de lucru în afara programului, munca în schimburi, zboruri la distanțe mari, stresul cronic, lipsa de somn); motive legate de mediu, cum ar fi sporirea expunerii la poluanții din aer [11]. Această incidență accentuează necesitatea identificării rapide a noilor factori de risc și elucidarea modului de acțiune a factorilor de risc vasculari tradiționali, cum ar fi hipertensiunea, fumatul și obezitatea, pentru a inversa această tendință [28-31].

O altă problemă importantă legată de AVC la adulții tineri, care necesită cercetări științifice aprofundate, este identificarea originii și a cauzelor AVC, deoarece peste o treime din cazuri rămân criptogene [32, 33]. Pe lângă cauzele specifice vârstei tinere și cele nedeterminate, AVC de origine cardioembolică, aterosclerotică și lacunară sunt din ce în ce mai recunoscute la tineri [34]. Luând în considerare problema în creștere a acestei afecțiuni la adulții tineri, ne-am propus să analizăm care sunt factorii de risc pentru AVC la această categorie de populație atât în rândul persoanelor sănătoase, cât și la pacienții care au suportat deja un AVC. Astfel, conform datelor preliminare ale programelor de screening, avem următoarele rezultate: la 658 de subiecți (392 femei – 60%, 266 bărbați – 40%) cu vârste cuprinse între 18 și 50 de ani (media vârstei = 37,1±8,8 ani), cei mai comuni factori de risc identificați au fost obezitatea abdominală la 403 (61%) subiecți, dislipidemia la 308 (47 %) și obezitatea după IMC la 200 (30%) subiecți.

La pacienții tineri care au suportat un AVC, rezultatele au fost următoarele: în studiu au fost incluși 173 de subiecți – 58 (34%) femei și 115 (66%) bărbați, cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani, media vârstei constituind 43,22±6,05 ani. Aceștia au fost spitalizați în IMU în perioada 2015-2017. Proporția AVC ischemice

a constituit 80% și proporția celor hemoragice – 20%. Cei mai frecvenți factori de risc au fost hipertensiunea arterială (82%) și dislipidemia (54%). Alți factori de risc determinați sunt prezentați în figura 3.2.

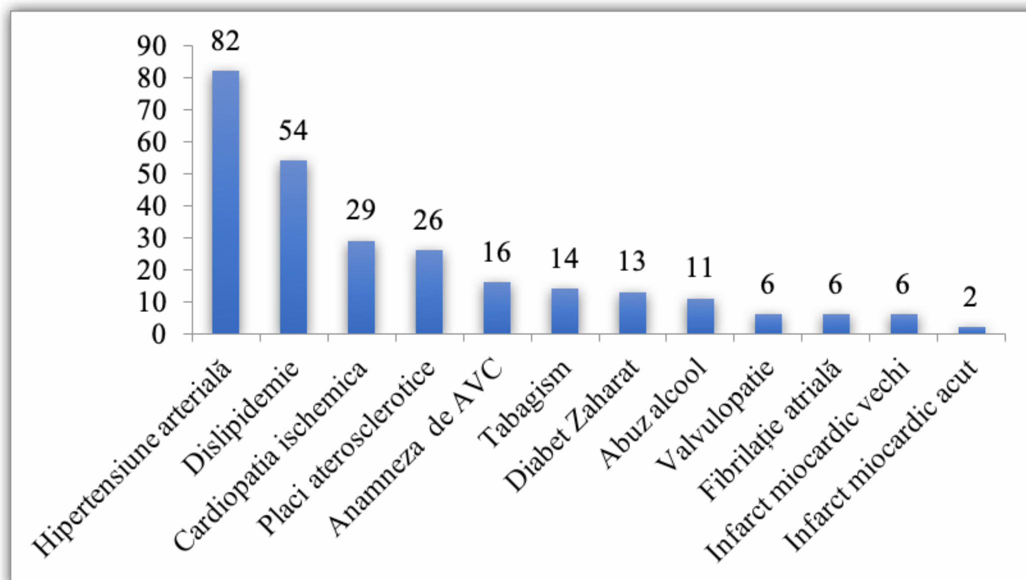


Figura 3.2 Ponderea factorilor de risc pentru AVC la adulții tineri cu AVC suportat (%)

Prin urmare, AVC la adulții tineri reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, deoarece afectează persoane cu o vârstă aptă de muncă, cauzele nu întotdeauna sunt cunoscute, iar factorii de risc cardiovasculari tradiționali sunt frecvent întâlniți și la persoanele tinere (atât la cele sănătoase, cât și la cele care au suportat un AVC). Aceste date subliniază necesitatea aplicării unor măsuri viguroase de prevenire primară și secundară în rândul populației tinere, care țintesc factorii de risc vasculari modificabili.

După cum am menționat anterior, AVC se poate întâmpla oricui, iar una dintre cauzele lui specifice vârstei tinere o constituie sarcina și perioada peri-partum. Incidența AVC pe parcursul sarcinii, inclusiv tromboza sinusurilor venoase cerebrale (CSVT), variază de la 10 la 34/100.000 nașteri [35, 36]. Din 1994–1995 spre 2006–2007, în SUA rata spitalizărilor din cauza AVC antenatal sau post-partum a crescut cu 47% și, respectiv, 83% [37]. AVC e responsabil de 12% din decesele materne [35] și contribuie la o morbiditate și o mortalitate fetală semnificative.

Într-un studiu epidemiologic recent al incidenței AVC în sarcină Nationwide Inpatient Sample (SUA, 2000-2001), preeclampsia/eclampsia a fost asociată cu creșterea de patru ori a riscului pentru AVC. S-a dovedit ca anamneza de preeclampsie va duce, de asemenea, la un risc crescut de AVC ulterior pe parcursul vieții [36, 38]. În comparație cu femeile fără hipertensiune, cele cu hipertensiune asociată sarcinii au un risc de la 6 la 9 ori mai mare de a suferi un AVC [41, 42].

Migrenele au fost asociate cu un risc de 17 ori mai mare de a dezvolta un AVC în timpul sarcinii [36], relație care a fost mai evidentă în cazul celui ischemic [42]. Riscul de AVC asociat sarcinii s-a dovedit a fi mai

mare la femeile cu vârsta peste 35 de ani [36], subtipul ischemic fiind asociat cu vârste mai mici [43]. Nașterea prin cezariană este asociată cu un risc de la 3 la 12 ori mai mare de AVC peri-partum și post-partum [41, 44]. Se mai remarcă factori de risc cum ar fi diabetul, maladia cardiacă, anemia falciformă, trombocitopenia și trombofilia, stilul de viață vicios: fumatul, abuzul de alcool și droguri [36].

În legătură cu cele expuse de mai sus, în anul 2017, în cadrul Clinicii de neurologie a IMU a fost inițiată o cercetare cu privire la AVC în perioada peri-partum. Informația a fost obținută din arhivele a patru instituții medicale: IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1, IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Institutul de Medicina Urgentă, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. Parametrii cercetați au fost: vârsta; momentul apariției (ante-/intra-/postnatal); tipul AVC; simptome la debut; factorii de risc; tratamentul; evoluția bolii.

Criteriile de includere: mama cu accident vascular cerebral (conform definiției OMS) ischemic/hemoragic/CSVT peri-partum (în perioada prenatală, la naștere sau în termen de șase săptămâni post-partum), confirmat prin TC și/sau IRM. **Criteriile de excludere:** 1. Femeile cu un AVC la mai mult de șase săptămâni post-partum. 2. Simptomele nu se includ în definiția OMS a AVC. 3. AVC nu este confirmat prin TC sau IRM.

Astfel, au fost identificate nouă cazuri de AVC la gravide și lăuze: Institutul de Medicină Urgentă – 2 cazuri; Institutul Mamei și Copilului – 2 cazuri; Spitalul Clinic Municipal nr. 1 – 0 cazuri; Institutul de Neurologie și Neurochirurgie – 5 cazuri. După ani: 2016 – 3 cazuri, 2015 – 3 cazuri, 2014 – 1 caz, 2011 – 2 cazuri. Dintre aceste nouă cazuri, 2 erau de AVC ischemic; 6 de AVC hemoragic (inclusiv 2 cazuri de hemoragie subarahnoidiană – HSA) și 1 caz de CSVT.

Momentul apariției simptomaticii:

- 7 cazuri – antenatal (de la săptămâna a 5-a până la a 38-a);
- 1 caz – intranatal;
- 1 caz – în lăuzie (a 3-a zi, după naștere prematură la 33-34 săptămâni – făt mort).

Vârsta pacientelor a fost în limitele de 22-39 de ani. Pacientele cu vârsta de 33–39 de ani au avut hemoragie subarahnoidiană (HSA), cele mai tinere două paciente (22, 24 de ani) – AVC ischemic.

Simptomatica la debut:

- 3 paciente cu dereglări de conștiență (2 cu hemoragie intracerebrală cu erupere ventriculară și 1 cu AVC ischemic);
- 3 paciente cu hemipareză/hemiplegie, cefalee (1 caz hemoragie intracerebrală minoră – 7,7 ml, 1 caz AVC ischemic, 1 caz CSVT);
- 3 paciente cu cefalee exprimată, fotofobie, grețuri, vome repetate (2 cazuri HSA, 1 caz hemoragie intracerebrală cu erupere ventriculară);

- 2 paciente cu convulsii generalizate tonico-clonice pe perioada spitalizării (1 caz HSA – la eruperea celui de-al doilea anevrism, 1 caz AVC ischemic).

Factorii de risc:

- HTA – 3 paciente (>140/90 mmHg);
- Preeclampsie asociată cu sindrom HELLP – 2 paciente;
- Multiparitatea – 1 pacientă;
- Vârsta – 2 paciente (>35 ani);
- Obezitate – 1 pacientă (IMC=32).

Evoluție: trei paciente externate la domiciliu, dintre care 2 fără sechele (1 caz de HSA și 1 caz de hemoragie minoră cu erupere ventriculară) și 1 cu insuficiență piramidală pe dreapta (hematom minor). Două paciente cu deficit neurologic moderat și sever au fost transferate în secția specializată de reabilitare (1 caz de CSVT și 1 de AVC ischemic). Iar 4 din cele 9 paciente au decedat în staționar (1 deces de AVC ischemic; 3 de AVC hemoragic, inclusiv 1 de hemoragie subarahnoidiană).

În acest studiu am determinat o incidență a AVC hemoragic mai mare decât a celui ischemic (6 cazuri versus 2 cazuri). Analizând relația cu vârsta, s-a observat o tendință de asociere a AVC ischemic cu vârsta mai tânără, HSA s-a atestat la pacientele mai în vârstă. De asemenea, se observă o morbiditate și o mortalitate semnificative, determinate de AVC ante- și peri-partum. Iar pronosticul pentru AVC hemoragic a fost mai rezervat. La pacientele studiate s-au înregistrat factori de risc considerați majori pentru evenimentele cerebrovasculare: preeclampsie, HTA.

Rezultatele cercetărilor efectuate sugerează stringența măsurilor urgente pentru creșterea gradului de conștientizare a populației privind factorii de risc modificabili, ca fiind una dintre principalele verigi în prevenirea AVC atât la populația vârstnică, cât și la cea tânără. Elaborarea recomandărilor specifice în caz de AVC la adulții tineri va fi un pas important în atingerea obiectivului de reducere a consecințelor AVC. Iar rata mare de deces, cauzată de dezvoltarea AVC în sarcină, accentuează nevoia de vigilență clinică, de diagnosticare promptă și de monitorizare a factorilor de risc ce duc la apariția acestei complicații materne.

3.2. Evidenţierea caracteristicilor clinice şi a spectrului factorilor de risc la pacienţii cu accident vascular cerebral ischemic şi sindrom metabolic

În literatura de specialitate se menționează că 25-34,2% din populația globului întrunesc criteriile de diagnostic al sindromului metabolic în întreaga lume și se estimează că spre anul 2025 acest număr se va dubla [45]. Conform datelor din literatură, peste 50% din pacienții cu evenimente vasculare acute întrunesc criteriile SM [45, 46], iar prezența dereglărilor constituente ale SM determină evoluția nefavorabilă a bolilor vasculare și a statutului cognitiv al indivizilor cu acest sindrom [47].

Au fost studiați 210 subiecți care au suportat un AVC ischemic și au fost internați în Departamentul *Neurologie*, secția *Boli cerebrovasculare* din IMSP Institutul de Medicină Urgentă, în perioada 13 iunie 2016 – 24 noiembrie 2017. Pentru fiecare participant în studiu s-a completat câte o fișă de examinare ce a cuprins: vârsta; sexul; parametri antropometrici; tensiunea arterială sistolică și cea diastolică; parametri biochimici; rezultatele examinării ecografice a segmentului extracranian carotidian. Au fost aplicate următoarele **criterii de includere în cercetare**: prezența acordului informat în formă scrisă al pacientului, pacienți cu AVC ischemic, tomografia computerizată (TC) cerebrală ce confirma diagnosticul, vârsta >18 ani. **Criteriile de excludere din studiu** au fost: lipsa acordului informat al pacientului, AVC hemoragic, hemoragie subarahnoidiană, alte patologii (nevasculare) ale sistemului nervos, pacienți cu vârsta <18 ani, pacienți cu diabet zaharat de tipul 1 insulinodependent, bolnavi cu patologie somatică în faza decompensată, cu insuficiență renală sau hepatică, infarct miocardic și AVC suportat pe parcursul ultimului an, cu patologii oncologice sau alte maladii severe, pacienți supuși tratamentului de recanalizare vasculară, cei cu deficit neurologic sever (NIHSS >14).

Diagnosticul de sindrom metabolic a fost stabilit conform criteriilor elaborate în 2009 de Federația Internațională de Diabet (IDF), Asociația Americană a Inimii (AHA), Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI) [49]:

- Creșterea circumferinței abdominale ≥80 cm pentru femei și ≥94 cm pentru bărbați.
- Nivel crescut de trigliceride (sau tratament specific pentru hipertrigliceridemie) ≥150 mg/dl (1,7 mmol/l).
- Nivel scăzut de colesterol HDL (sau tratament specific pentru colesterolul HDL scăzut) <50 mg/dl la femei (<1,3 mmol/l) și <40 mg/dl la bărbați (<1 mmol/l).
- HTA (sau tratament antihipertensiv): TA sistolică ≥130 mmHg și/sau TA diastolică ≥85 mmHg.
- Nivel crescut al glicemiei a jeun (sau tratament pentru hiperglicemie) ≥100 mg/dl (≥5,6 mmol/l).

În studiu au fost incluși 210 pacienți cu accident cerebrovascular ischemic, dintre care 102 au prezentat sindrom metabolic. Din lotul general de studiu, 6 pacienți au decedat (durata medie de spitalizare constituind 20,33±26,74 zile, minimum 4 zile, maximum 74 de zile), vârsta medie a celor decedați fiind de 71,33±9,75 ani, iar 4 au suferit transformare hemoragică a focarului ischemic (durata medie de spitalizare – 10±3,6 zile), având vârsta medie de 67,66±9,29 ani. Vârsta medie a persoanelor din lotul general a constituit 66,99±8,48 ani, fiind cuprinsă între 44 și 88 de ani. Cel mai frecvent a fost întâlnită grupa de vârstă de 61-70 de ani (48%), urmată de grupa de vârstă 71-80 de ani (28%) și cea de 51-60 de ani (17%). Cea mai mică frecvență a bolii a fost atestată la pacienții din grupa de vârstă 40-50 de ani (3%) și, respectiv, 81-90 de ani (4%).

În ultimii ani se constată prezența bolii vasculare și la pacienți de vârstă tânără. În lotul subiecților cu AVC ischemic, vârsta minimă a constituit 44 de ani, iar 3% din pacienți aparțineau grupei de vârstă de 40-50 ani.

Conform indicilor demografici, participanții în studiu s-au repartizat astfel: din numărul total de 210 persoane, 104 (49,5%) au fost bărbați cu vârsta medie de 64,74±8,51 ani (vârsta minimă – 44 ani, maximă – 86 ani), iar 106 (50,5%) au fost femei cu vârsta medie de 69,2±7,89 ani (minimă – 51 ani, maximă – 88 ani), constatându-se o diferență semnificativă statistic între vârstele femeilor și ale bărbaților (p=0,00011). În ceea ce privește proveniența etnică, au fost înregistrați subiecți de următoarele naționalități: moldoveni/români – 162 (77%), ucraineni – 24 (11%), ruși – 6 (3%), găgăuzi – 3 (1%), bulgari – 14 (7%). Conform răspunsurilor la întrebarea privind angajarea în câmpul muncii, s-au înregistrat 12 (5,7%) persoane neangajate în câmpul muncii, 46 (21,9%) angajate în câmpul muncii, iar pensionarii au constituit majoritatea – 152 (72,4%).

În ceea ce ține de debutul deficitului neurologic focal ce ar sugera survenirea unui AVC, majoritatea pacienților au solicitat ajutor medical la un interval de până la trei ore de la începutul maladiei (41,9%), însă un număr semnificativ de bolnavi (21,4%) s-au adresat după ajutor peste 24 ore de la apariția manifestărilor clinice de AVC. Este îmbucurător faptul că în perioada ferestrei terapeutice se adresează un număr atât de mare de pacienți, deoarece, conform Registrului RES-Q, pentru diverse centre din țara noastră această cotă variază între 10% și 25%. Acest număr se datorează, posibil, și criteriilor de includere a participanților în studiu (durata bolii mai mică de 48 de ore).

Ponderea factorilor de risc de tip dismetabolic în grupul total de studiu (210 subiecți) a fost următoarea: un singur factor de risc de tip dismetabolic a fost identificat la 17% pacienți, 2 factori de risc – la 34,3%, 3 factori – la 25,2%, 4 factori – la 19,5%, iar 5 factori de risc – la 3,8% pacienți.

Sindromul metabolic a fost identificat la 102 pacienți care au suferit un AVC ischemic, deci prevalența SM la acești pacienți constituie 49%, acest complex de dereglări metabolice întâlnindu-se cu o frecvență mai mare în rândul femeilor decât în cel al bărbaților (50% versus 47%). Datele din literatură indică o prevalentă a SM de 62% printre pacienții cu AVC ischemic, conform criteriilor NCEP (National Cholesterol Education Program), prevalența fiind mai mare de asemenea în rândul femeilor (52% vs 44%) [50].

Un studiu realizat în China pe 530 de pacienți a demonstrat o prevalență de 58,3% a SM printre bolnavii cu AVC ischemic, în urma utilizării criteriilor IDF, AHA, NHLBI. Acest studiu a demonstrat că SM nu poate fi utilizat în prognosticul nefavorabil pe un termen scurt al pacienților, pe când hiperglicemia ar fi un predictor semnificativ pentru prognosticul recuperării funcționale la această categorie de pacienți [50]. Un alt studiu efectuat în Japonia pe 606 pacienți cu AVC ischemic a determinat o prevalență de 28,9% a SM conform criteriilor IDF, AHA, NHLBI, acest sindrom întâlnindu-se mai frecvent în rândul bărbaților cu AVC decât în rândul femeilor (35,4% vs 17,4%) [51].

În cadrul studiului nostru, vârsta medie a pacienților cu SM a fost de 66,7±7,5 ani (vârsta maximă – 87 ani, minimă – 44 ani). Acest grup de pacienți a cuprins 49 bărbați cu vârsta medie de 65±7,79 ani și 53 femei cu vârsta medie de 68,35±6,91 ani. Trei subiecți din grupul cu SM au decedat (vârsta medie – 66±4 ani), durata medie de spitalizare a acestora fiind de 7,66±6,35 zile. La pacienții cu AVC și SM a predominat grupa

de vârstă 61-70 de ani (57%), fiind urmată de grupele 71-80 (23%) și 51-60 de ani (15%). Durata medie de spitalizare a bolnavilor cu SM a constituit 10,85±5,07 zile.

Distribuția participanților în studiu în funcție de acuzele prezentate la internare este redată în figura 3.3.

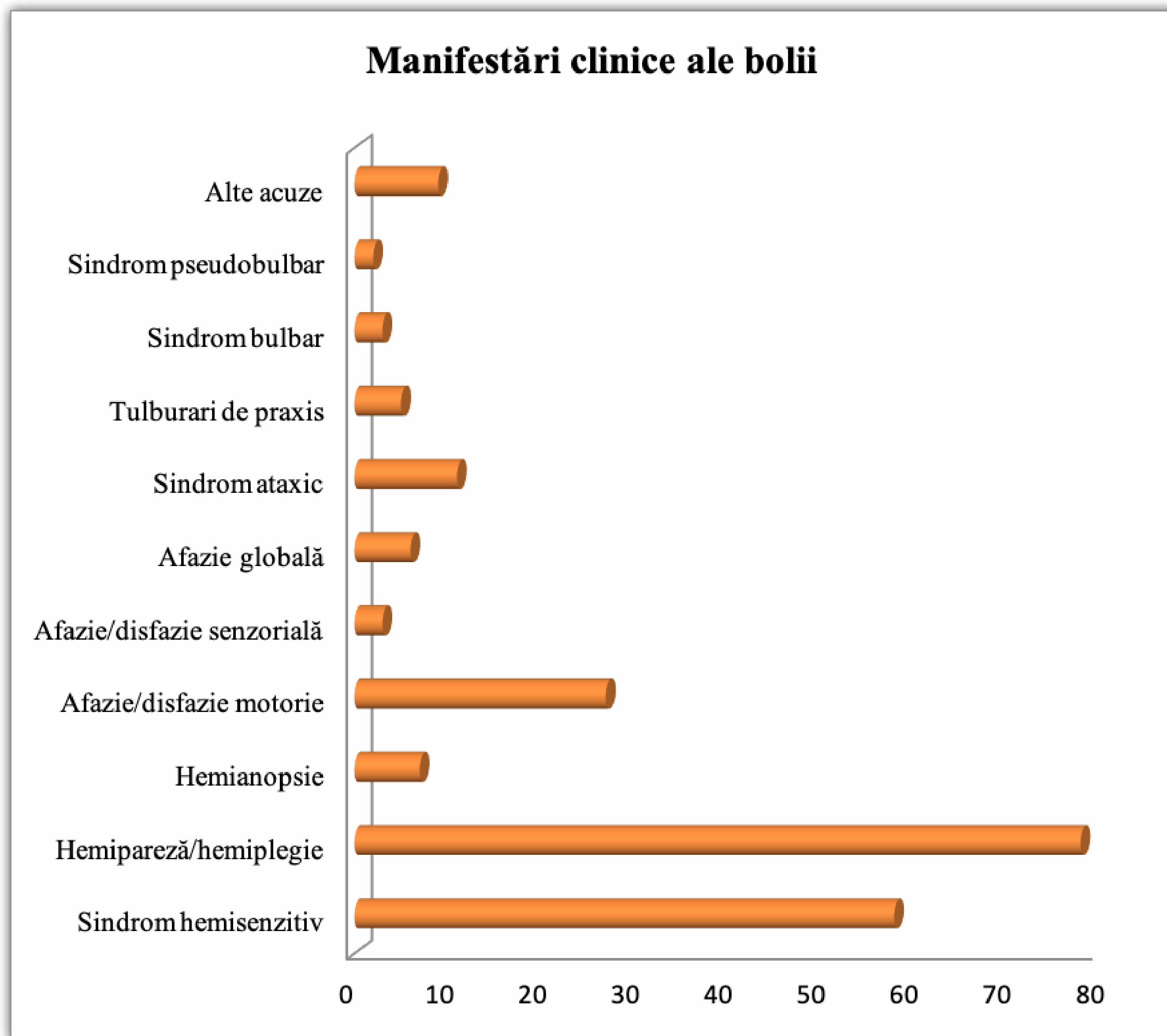


Figura 3.3. Distribuția pacienților conform acuzelor prezentate la internare (%)

Acuzele prezentate la internare au fost următoarele: majoritatea pacienților – 76,5% (78 pacienți) – au acuzat slăbiciune în hemicorp, 10,8% (11 pacienți) au raportat instabilitate posturală, 35,3% (36 bolnavi) – dereglări de vorbire, 56,8% (58 pacienți) – tulburări de sensibilitate, 6,8% (7 subiecți) – dereglări de vedere, 8,8% (9 pacienți) au prezentat alte acuze, precum vomă, greață, accese convulsive.

Modul de viață al pacienților din grupul de studiu

În tabelul 3.1 este redat modul de viață al pacienților studiați. Astfel, s-a observat un număr mare de pacienți fumători actuali (10,7%) și foști fumători (27,4%). Durata medie de abandonare a fumatului a con-

stituit 13,64±8,81 ani. Totodată, pacienții cu SM au raportat preponderent o alimentație echilibrată (52,9%) și lipsa consumului de alcool (51,96%) sau un consum moderat (45,09%). Acest fenomen ar putea fi explicat prin faptul că pacienții cu SM evită consumul în exces de grăsimi, carbohidrați și alcool din cauza prezenței patologiilor concomitente (DZ, HTA) și a tratamentului administrat.

Tabelul 3.1. Caracteristica lotului de studiu în funcție de vârstă, sex, durata de spitalizare, modul de viață și antecedentele patologice

	Pacienți cu SM (102)		**Pacienți cu SM (102)**
Bărbați/femei	49/53	**Tabagism**	
Vârsta medie	67,22±9,34	Fumători	11 (10,78%)
Durata medie de spitalizare (zile)	10,85±5,07	<10 țigări/zi	2 (1,96%)
Activitate fizică		10-20 țigări/zi	4 (3,92%)
Ușoară	51 (50%)	>20 țigări/zi	5 (4,9%)
Medie	51 (50%)	Fost fumător	28 (27,4%)
Alimentație		Nefumător	63 (61,76%)
Vegetariană	2 (1,96%)	**Consum de alcool**	
Lacto-vegetariană	1 (0,98%)	Nu consumă	53 (51,96%)
Consum sporit de grăsimi animaliere	14 (13,72%)	Consum moderat	46 (45,09%)
Consum sporit de proteină animalieră	31 (30,4%)	Abuz de alcool	3 (2,94%)
Echilibrată	54 (52,9%)		

Antecedentele patologice

Din totalul de pacienți luați în studiu, 17,64% au raportat prezența patologiei cardiace, precum FA (n=18), iar 6,8% (n=7) au prezentat infarct miocardic în antecedente, însă analiza traseului ECG a arătat prezența FA la 21,6% (n=22), iar infarct miocardic vechi (IMV) – la 16,6% (n=17). S-a înregistrat de asemenea un număr mare de pacienți cu diabet zaharat – 60,8% (n=62) și cardiopatie ischemică (CPI) – 65,7% (n=67). Durata medie a DZ a fost de 7,42±4,42 ani.

Parametrii antropometrici

Ceea ce ține de parametrii morfometrici, s-au constatat următoarele valori medii (*tabelul 3.2*): circumferința abdominală – 105,7±11,6 cm, masa corporală – 92,79±15,25 kg, IMC – 33,8±5,84 kg/m^2. Valoarea medie a TA sistolice a constituit 145,77±18,4 mmHg, a TA diastolice – 84,9±7,92 mmHg, iar cea a frecvenței contracțiilor cardiace – 80,44±20,64 bătăi pe minut. HTA s-a înregistrat la 98,03% (n=100) pacienți, 2,9% (n=3) dintre aceștia erau cu HTA izolată.

Tabelul 3.2. Caracteristica grupului de studiu în funcție de datele morfometrice

Parametri	Valoarea medie ± DS
Circumferința abdominală (cm)	105,7±11,6
Talia (cm)	165±12,71
Greutatea (kg)	92,79±15,25
IMC (kg/m^2)	33,8±5,84
TA sistolică (mmHg)	145,77±18,4
TA diastolică (mmHg)	84,9±7,92
Pulsul (bătăi/minut)	80,44±20,64

Valoarea medie a CA la pacienții de sex feminin cu SM a constituit 101,6±12,5 cm, iar la cei de sex masculin – 108±10,31 cm. Au fost identificați 3,9% (n=4) pacienți normoponderali, 24,5% (n=25) supraponderali, 34,3% (n=35) obezi de gr. 1, alte 24,5% (n=25) obezi de gr. 2 și 13,7% (n=14) obezi de gr. 3.

Hipertensiunea arterială

După cum s-a menționat deja, valori crescute ale tensiunii arteriale au fost observate la 98,03% din pacienții incluși în studiu, deci se constată o frecvență mare a bolii hipertensive la persoanele cu AVC și SM asociat. Valori normale ale TA s-au înregistrat la 1,96% (n=2) pacienți, HTA de gr. 1 – la 5,88% (n=6), HTA de gr. 2 – la 57,8% (n=59), HTA de gr. 3 – la 34,3% (n=35), iar HTA izolată – la 2,9% (n=3).

Examenul clinic

Au raportat prezența cardiopatiei ischemice 65,7% pacienți, dar în urma analizei datelor ce țin de examenul clinic s-a constatat că au prezentat CPI 69% (n=71) pacienți, cu diverse grade de angină pectorală (AP) de efort.

Repartiția participanților din grupul de studiu în funcție de gradul CPI este următoarea: AP de efort CF1 – 9,8% (n=10), AP de efort CF2 – 48,03% (n=49), AP de efort CF3 – 8,8% (n=9), AP de efort CF4 – 3,9% (n=3) pacienți.

Insuficiența cardiacă (IC) de divers grad a fost atestată la 72,5% (n=74) din grupul de bază. Repartiția participanților în funcție de gradul IC constituie următorul tablou: IC 1 NYHA – 3,9% (n=4) pacienți, IC 2 NYHA – 49% (n=50), IC 3 NYHA – 16,6% (n=16), IC 4 NYHA – 3,9% (n=4). FA s-a înregistrat la 21,6% (n=22).

Pacienții cu SM prezintă afectarea vaselor de calibru mic și de 3 calibru mare ca urmare a modificărilor ateromatoase la acest nivel. Astfel, ponderea subiecților cu AVC (clasificarea TOAST, 1993) prin afectarea

vaselor mari a fost de 45%, cu AVC de origine cardioembolică – 21,6%, datorată patologiei vaselor mici – 15,7%, iar AVC de etiologie nedeterminată a constituit 17,7%. Datele din literatura de specialitate de asemenea demonstrează prevalența înaltă a infarctului cerebral provocat de patologia aterosclerotică a vaselor de calibru mare printre bolnavii cu SM. Studiul din Japonia, realizat pe bolnavii cu infarct cerebral și sindrom metabolic, evidențiază următoarea distribuție a subtipurilor de AVC la pacienții cu SM: macroangiopatie – 38,3%, infarct lacunar – 33%, infarct cardioembolic – 28% [52]. Un studiu pe 130 de pacienți cu infarct cerebral de origine aterotrombolică, desfășurat în 2015, a raportat o prevalență înaltă a SM în această categorie de pacienți – 76% [53]. Un alt studiu de cohortă efectuat în China pe 1361 a cercetat legătura dintre SM și AVC minor, constatând o prevalență a SM de 40,2% printre pacienții cu AVC minor. Același studiu a depistat o legătură semnificativă între AVC minor, SM și obezitatea abdominală, HTA, hiperglicemie și dislipidemie, folosind analiza proporțională Cox, iar riscul de evenimente vasculare ulterioare la pacienții cu AVC minor a fost asociat semnificativ cu SM (RR, 3,3; IÎ 95%, 1,799–6,210), cu vârsta înaintată (RR, 1,0; IÎ 95%, 1,001-11.048) și cu hiperglicemia (RR, 1,1; IÎ 95%, 1.007-11.187) [54].

Valoarea medie a deficitului neurologic, conform scalei NIHSS, în cadrul studiului nostru a constituit la internare 8,91±4,73, la a șaptea zi de la internare – 7,36±4,34, iar la externare – 6,56±3,92. S-a constatat o diferență semnificativă statistic între valorile scalei NIHSS la internare și la a șaptea zi de spitalizare (p=0,012), precum și la externare (p=0,00014), pe când conform datelor publicate și raportate la cel de-al 23-lea Congres Mondial de Neurologie din 2017 și conform rezultatelor Proiectului Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) pentru anul 2018 aceste valori în diferite țări europene au variat între 7-12 la internare și 5-8 la externare [48, 49]. Indicele Barthel la internare a avut pentru întreg lotul de studiu valoarea medie de 72,15±15,5, iar la externare – de 80,53±19,5.

Examenul de laborator

Rezultatele analizei generale a sângelui sunt prezentate în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Rezultatele analizei generale a sângelui în cele două grupuri de studiu

Parametri	Valoarea medie ± DS
Hemoglobină (g/l)	135±15,55
Eritrocite	4,45±0,53
Leucocite	8,3±2,89
Trombocite	238±75,2
VSH (mm/h)	21,58±13,16
Hematocrit (Ht), %	39±5,04

Valorile medii ale hemoglobinei, eritrocitelor, leucocitelor, trombocitelor, Ht și VSH au fost în limitele considerate normale.

Valoarea medie a colesterolului plasmatic la pacienții cu SM care au suportat un AVC ischemic a fost de 5,71±1,33 mmol/l, valoarea medie a trigliceridelor a constituit 2,23±1,115 mmol/l, a colesterolului HDL – 1,77±0,65 mmol/l, a lipoproteinelor β – 57,55±17,67 U/l. Valoarea medie a colesterolului LDL a fost de

3,07±1,26 mmol/l, iar cea a indicelui de aterogenitate la lotul de bază – de 2,89±2,23 (*tabelul 3.4*).

Tabelul 3.4. Caracteristica indicatorilor biochimici

Parametri	Valoarea medie ± DS
Proteină totală (g/l)	69±7,95
Acid uric (mkmol/l)	392±105,48
Creatinină (mkmol/l)	92,89±30,57
Uree (mmol/l)	6,24±2,78
Glucoza a jeun (mmol/l)	7,59±3,24
Trigliceride (mmol/l)	2,23±1,115
Colesterol total (mmol/l)	5,71±1,32
Lipoproteină b (U/l)	57,55±17,67
Colesterol HDL (mmol/l)	1,77±0,65
Colesterol LDL (mmol/l)	3,07±1,26
Indice de aterogenitate	2,89±2,23

În cercetarea efectuată, dislipidemia a fost prezentă la un număr mare de pacienți, 75,5% (n=77) având valori anormale ale lipidelor plasmatice. În întregul lot, cel mai frecvent a fost întâlnită dislipidemia mixtă – 26,5% (n=27), urmată de hipercolesterolemie, diagnosticată la 19,6% (n=20) din pacienți. Hipertrigliceridemie izolată au prezentat 18,6% (n=19) pacienți. Colesterol LDL ridicat izolat s-a determinat la 10,8% (11 bolnavi). Un indice de aterogenitate ce a depășit valoarea considerată normală (>3) s-a constatat la 27,5% (n=28) pacienți.

A predominat dislipidemia mixtă (27 pacienți, ceea ce constituie 26,5% din bolnavii cu SM), fiind urmată de hipertrigliceridemie (19,6%, n=20) și hipercolesterolemie (18,6%, n=19), colesterol LDL mărit izolat în grupul de bază s-a întâlnit în 10,8% (n=11) cazuri (*figura 3.4*).

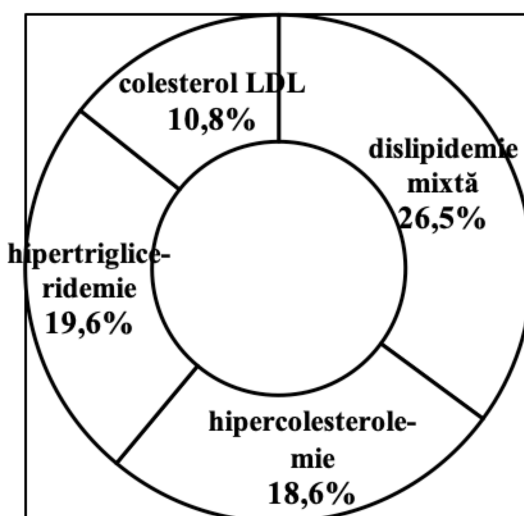


Figura 3.4. Distribuirea grupurilor de studiu în funcție de tipul dislipidemiei

Examenul sistemului de hemostază

În ceea ce privește indicatorii hemostazei, valorile medii s-au încadrat în limite considerate normale (*tabelul 3.5*).

Tabelul 3.5. Indicatorii hemostazei

Parametru	Valoare medie ± DS
Protrombină	95,48±11,81
Fibrinogen	3,5±1,044
Timpul trombinic (TT)	21±5,6
Timpul tromboplastinei parțial activate (TTPA)	28,08±5,84

Examenul traseului ECG

În urma examinării traseului ECG s-a determinat că FA s-a întâlnit cu o frecvență de 21,6%, IMV – de 16,6%, HVS – de 90,2%, iar semnele de ischemie acută au avut o frecvență de 4,9%.

Concluzii

Ponderea factorilor de risc de tip dismetabolic în lotul total de pacienți care au suferit un AVC ischemic a fost următoarea: un singur factor de risc de tip dismetabolic a fost identificat la 17% pacienți, 2 factori de risc – la 34,3%, 3 factori – la 25,2%, 4 factori – la 19,5%, iar 5 factori de risc – la 3,8%. Cea mai frecventă combinație din doi factori de risc a fost hipertensiunea arterială și obezitatea abdominală, întâlnită la 95% din pacienții cu sindrom metabolic. Studiul realizat a demonstrat că cel mai frecvent factor de risc prezent la pacienții cu AVC ischemic și SM a fost HTA de divers grad, ponderea acesteia constituind 98,03% (n=100), ceea ce reconfirmă faptul că HTA este cel mai frecvent factor incriminat în producerea AVC ischemic.

Numărul pacienților normoponderali, estimat prin utilizarea valorilor IMC, a fost unul destul de mic – 3,9% (4 pacienți), restul fiind sau supraponderali, sau obezi, iar obezitatea abdominală s-a întâlnit la 95,1% (n=97) pacienți, dislipidemia a fost prezentă la 77,5% (77 pacienți), tabagismul – la 10,7%, FA – la 21,6%, IMV – la 16,6%, iar semne de ischemie acută pe traseul ECG – la 4,9%. Conform datelor publicate și raportate la cel de-al 23-lea Congres Mondial de Neurologie din 2017, HTA la pacienții cu AVC ischemic se întâlnește în proporție de 71,1-96%, FA constituie 6,1-24,5%, tabagismul – 5,5-28,2%, IM – 4,0-15,3%, dislipidemia – 31,3-67,3%, iar DZ – 15,1-55,2% [4].

Pericolul sindromului metabolic constă în faptul că acesta reprezintă un cumul de factori de risc ce predispun la apariția bolilor vasculare ischemice, de aceea se impune un control medical riguros și, odată diagnosticat SM, trebuie inițiat un program susținut de tratament, combinat cu o dietă adecvată și exerciții fizice, sub îndrumarea medicilor-specialiști.

3.3. Studiul modificărilor vasculare carotidiene la pacienţii cu accident cerebrovascular ischemic şi sindrom metabolic

Sindromul metabolic reprezintă asocierea mai multor afecțiuni ce cresc riscul de diabet zaharat și boală cardio-/cerebrovasculară. Acest sindrom devine din ce în ce mai pregnant, constituind o problemă de sănătate publică. Prevalența în continuă creștere a SM este dependent asociată cu evenimentele cardio-/cerebrovasculare. Asocierea sindromului metabolic determină creșterea grosimii complexului intima–media (CIM), dovedind că însumarea factorilor de risc metabolici se manifestă prin apariția modificărilor anatomice în peretele vascular [55, 56, 57].

În studiul ce a inclus 210 subiecți au fost cercetate influența factorilor de risc pentru ateroscleroză, caracterul și gradul de afectare a vaselor carotide la pacienții ce au suferit un AVC ischemic, cu sau fără SM. S-a pus accentul asupra factorilor de risc constituenți ai SM, deoarece studiul s-a axat pe influența SM asupra structurii arterelor carotide și pe rolul acestuia în patogeneza AVC ischemic. Au fost cercetați următorii factori de risc: vârsta, sexul, colesterolul total, colesterolul HDL, trigliceridele, indicele de aterogenitate, glicemia, CA, indicele masei corporale, TA sistolică/diastolică, durata diabetului la pacienții cu DZ și rolul tabagismului. Gradul de afectare a peretelui vascular a fost apreciat prin analiza valorilor CIM și a diametrului luminal, măsurat la 1 cm distanță de bifurcație prin utilizarea regimului B, și prin prezența plăcilor ateromatoase în regim B și regim color.

În *lotul de bază* au fost incluși 102 pacienți cu AVC ischemic și SM, vârsta medie constituind 66,7±7,5 ani. În *lotul de control* au fost incluși 108 pacienți cu AVC ischemic, care nu au întrunit criteriile SM, dar la rândul lor puteau prezenta unul, doi sau niciun factor de risc ce alcătuiesc SM, vârsta medie în acest lot fiind de 67,2±9,34 ani.

Valori în limitele normei ale CIM au fost considerate cele mai mici de 0,9 mm. Doar 78 (37,1% din lotul total) pacienți au prezentat valori CIM în limitele normei pe dreapta (24 fiind cu SM, ceea ce reprezintă 23,5% din grupul total de pacienți cu AVC ischemic), iar pe stânga – 88 (41,9% din lotul total de studiu; 26 bolnavi, 15,5% din grupul de bază), dintre aceștia bilateral – 61 pacienți (29% din grupul total; 15 bolnavi, 14,7% din grupul cu SM). Aproape 1/3 din lotul total (n=75, 35,7%) și 1/2 din grupul de bază (n=49, 48%) au prezentat valori CIM ≥1,1 mm. Așadar, analiza descriptivă a parametrilor arteriali în întregul lotul de studiu evidențiază valori medii ale acestora în limite considerate patologice. Astfel, valoarea medie a complexului intima–media la pacienții cu AVC a constituit 1,01±0,3 mm (minim 0,5 mm, maxim 2,0 mm) pe dreapta, 0,98±0,32 mm (minim 0,44, maxim 2,0 mm) pe stânga, iar diametrul luminal al arterei carotide comune (ACC) a fost de 6,92±1,1 mm (minim 4,07 mm, maxim 11,0 mm) pe dreapta și de 6,96±1,22 mm (minim 4,5 mm, maxim 11,0 mm) pe stânga.

Au fost comparate valorile CIM la femei (0,94±0,24 mm) și la bărbați (1,01±0,34 mm) și s-a constatat că

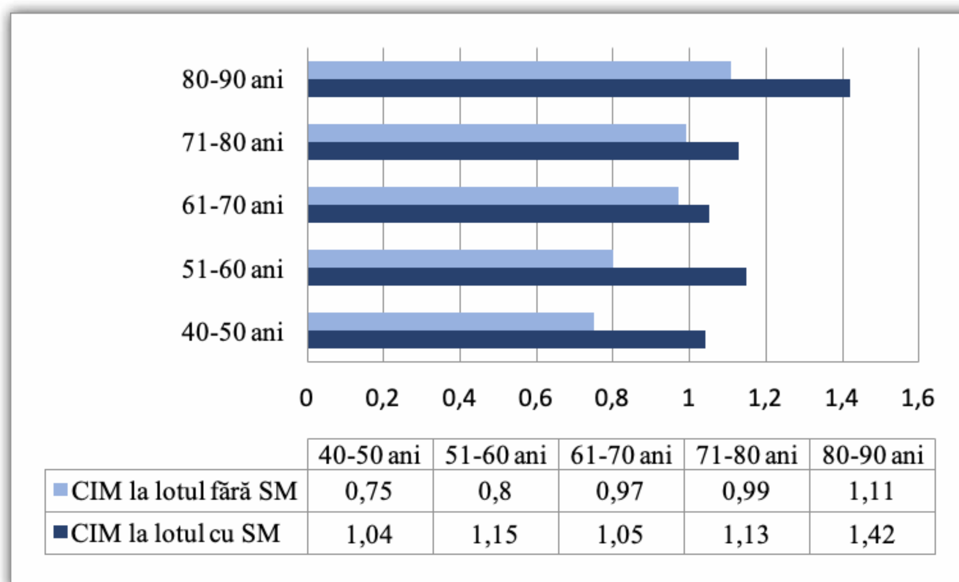
CIM este semnificativ statistic mai mare la sexul masculin (p=0,04). Comparând valorile CIM la femeile din grupul de bază (1,07±0,26 mm) și la cele din grupul de control (0,89±0,23 mm), s-a observat că în grupul cu SM valorile CIM au fost semnificativ mai mari (p<0,001), același fenomen fiind atestat și la bărbați: valoarea medie a CIM în grupul de bază – 1,11±0,33 mm, iar în cel de control – 0,9±0,32 mm (p<0,001).

Plăci ateromatoase au fost depistate la 173 (82,4%) pacienți pe dreapta și la 164 (78,09%) pe stânga, 148 (70,47%) au prezentat plăci ateromatoase bilateral, cu stenoza >50% pe dreapta au fost 31 (14,7%) cazuri, dintre care 20 din grupul cu SM (9,5% din lotul total), și 35 (16,6%) pe stânga, dintre care 21 (10% din lotul general) erau din grupul de bază, iar 14 (6,67%) au avut stenoza >50% bilateral; din lotul cu SM stenoză ≥50% bilateral au prezentat 10 pacienți, ceea ce constituie 9,8% din grupul de bază, și 66,6% din bolnavii cu stenoza peste 50%, iar în grupul de control 3,7% (n=4) au prezentat stenoză bilaterală ≥50%. Așadar, stenoza ≥50% s-a întâlnit cu o frecvență de două ori mai mare la pacienții cu SM.

Totodată, 63 de pacienți din lotul general de studiu sufereau de diabet zaharat, valoarea medie a CIM la acești pacienți fiind pe dreapta 1,14±0,3 mm, pe stânga – 1,11±0,31 mm, iar valoarea medie a diametrului arterei carotide comune (ACC) pe dreapta – 7,01±1,26, pe stânga – 6,92±1,11. Au fost comparate valorile CIM la bolnavii cu DZ și la cei fără DZ, constatându-se că la diabetici acestea au fost semnificativ statistic mai mari (p>0,001), însă nu s-a observat același fenomen și pentru diametrul ACC (p=0,89). Valoarea medie a CIM la pacienții cu DZ a constituit 1,12±0,31 mm, iar cea a diametrului ACC – 6,96±1,18 mm, pe când la pacienții fără DZ, valorile medii au fost de 0,96±0,29 mm și, respectiv, de 6,94±1,16 mm.

De asemenea, a fost calculat riscul relativ pentru valori ridicate ale CIM (mm) la pacienții cu SM în comparație cu cei fără SM, determinându-se că RR=1,6 (IÎ 95%=1.3629-1.8877, p<0,001). A fost determinat riscul relativ pentru stenoza peste 50% la pacienții cu SM în comparație cu cei fără SM și s-a constatat un risc de 2,18 ori mai mare la această categorie de bolnavi (IÎ 95% 1,25-3,8, z=2,77). A fost cercetat riscul relativ pentru valori înalte ale CIM (>0,9 mm) la pacienții cu DZ în comparație cu cei din lotul general fără DZ (în care au fost incluși cei cu SM, dar fără DZ), constatându-se că RR=1,4 (IÎ 95%=1,19-1,6, z=4,2), apoi a fost calculat riscul relativ la bolnavii cu DZ pentru stenoza carotidiană >50%, determinându-se că aceștia au un risc de 1,53 ori mai mare pentru ateromatoză carotidiană cu stenoza >50% (IÎ 95% =0,8-2,16, z=1,25).

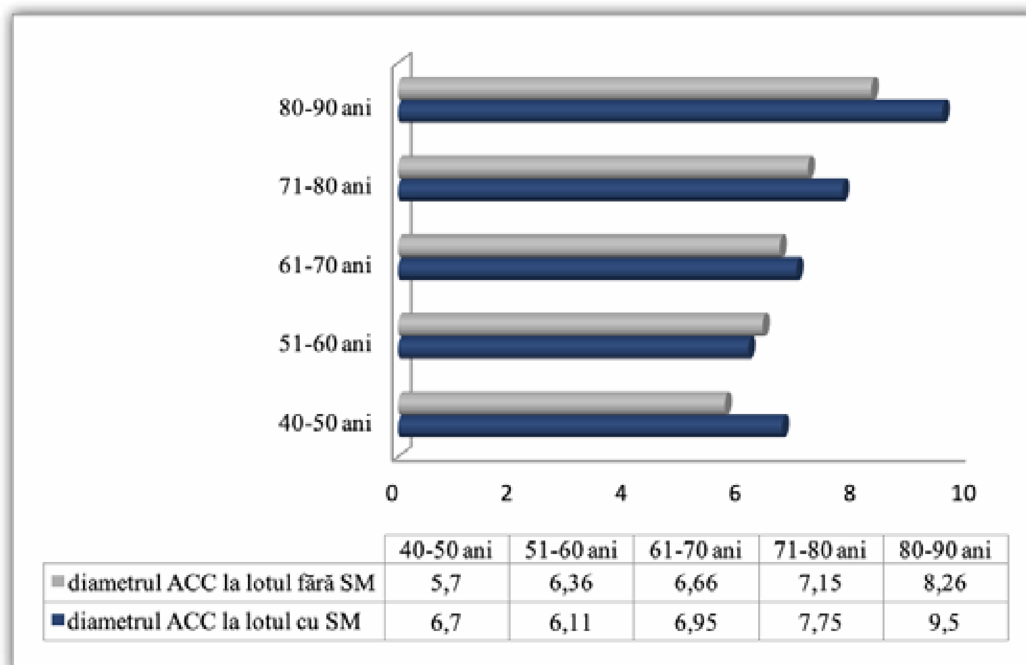
În studiul realizat s-a constatat prezența unei corelații între vârsta pacienților și diametrul ACC (r=0,47) și între vârstă și CIM (r=0,2). Dacă se compară valoarea CIM în funcție de grupele de vârstă, se observă că aceasta crește odată cu vârsta. Astfel, în grupa de vârstă 40-50 de ani, valoarea medie a CIM a fost de 0,88±0,22 mm (1,04±0,07 mm în grupul de bază versus 0,75±0,21 mm în cel control), în grupa 51-60 de ani – 0,95±0,37 mm (1,15±0,42 mm versus 0,8±0,25 mm), în grupa 61-70 de ani – 0,97±0,3 mm (1,05±0,28 mm vs 0,87±0,3 mm), în grupa 71-80 de ani – 1,05±0,25 mm (1,13±0,2 mm vs 0,99±0,2 mm), în grupa 81-90 de ani – 1,18±0,4 mm (1,42±0,2 mm vs 1,11±0,29 mm; *figura 3.5*). Astfel, se constată că practic în toate grupele de vârstă, valorile CIM la pacienții cu SM le-au depășit pe cele ale pacienților fără SM.



	40-50 ani	51-60 ani	61-70 ani	71-80 ani	80-90 ani
CIM la lotul fără SM	0,75	0,8	0,97	0,99	1,11
CIM la lotul cu SM	1,04	1,15	1,05	1,13	1,42

Figura 3.5. Dinamica CIM (mm) în funcție de grupa de vârstă din care fac parte pacienții

Dacă se compară valoarea diametrului ACC în funcție de grupele de vârstă, se observă că aceasta crește odată cu vârsta. Astfel, în grupa 40-50 de ani, valoarea medie a diametrului ACC a constituit 6,19±1,09 mm (6,7±0,4 mm în grupul de bază versus 5,7±1,27 mm în cel de control), în grupa 51-60 de ani – 6,26±1,27 mm (6,12±1,02 mm versus 6,36±1,42 mm), în grupa 61-70 de ani – 6,83±0,92 mm (6,95±0,9 mm vs 6,67±0,9 mm), în grupa 71-80 de ani – 7,39±1,06 mm (7,75±1,15 mm vs 7,15±0,92 mm), în grupa 81-90 de ani – 8,58±1,17 mm (9,52±0,25 mm vs 8,26±1,19 mm; *figura 3.6*). Deci, practic în toate grupele de vârstă valorile diametrului ACC la pacienții cu SM le-au depășit pe cele ale pacienților fără SM.



	40-50 ani	51-60 ani	61-70 ani	71-80 ani	80-90 ani
diametrul ACC la lotul fără SM	5,7	6,36	6,66	7,15	8,26
diametrul ACC la lotul cu SM	6,7	6,11	6,95	7,75	9,5

Figura 3.6. Dinamica diametrului ACC (mm) în funcție de grupa de vârstă

S-a încercat de a identifica influența numărului factorilor de risc ce constituie SM asupra CIM și a diametrului ACC și s-a observat că valorile acestora cresc odată cu numărul factorilor de risc (FR) (*figura 3.7*). Compararea valorilor CIM (mm) și ale diametrului ACC (mm) din cele două loturi de studiu a evidențiat valori semnificativ statistic crescute ale acestor doi parametri (p<0,001 și, respectiv, p=0,04) în grupul de bază (1,09±0,3 mm și, respectiv, 7,07±1,15 mm), comparativ cu cel de control (0,94±0,29 mm și, corespunzător, 6,84±1,17 mm). Nu s-a depistat nicio corelație între numărul de FR ce constituie SM și valorile diametrului ACC (r=0,08), pe când între CIM și numărul FR (r=0,31) s-a observat prezența unei corelații. Valorile CIM și ale diametrului ACC au fost semnificativ mai mari în grupul de bază comparativ cu cel de control, aceste date demonstrând gradul înalt de afectare ateromatoasă a vaselor carotide la pacienții cu sindrom metabolic. Deci prezența SM influențează nu doar dimensiunile CIM, ci și pe cele și ale diametrului luminal.

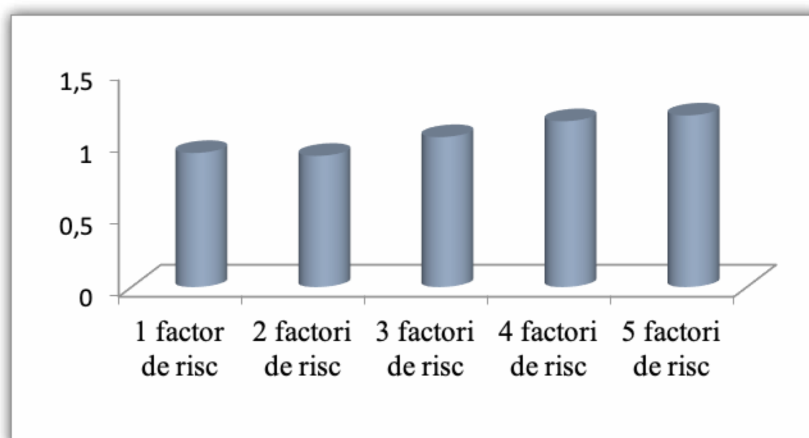


Figura 3.7. Dinamica valorilor IMT în funcție de numărul factorilor de risc constituenți ai SM (%)

S-a observat că există o legătură între numărul factorilor de risc și prezența ateroamelor cu stenozare ≥50%. Astfel, stenoză peste 50% au prezentat 19,4% din pacienții cu un singur factor de risc, cu 2 factori de risc – 19,4%, cu 3 factori – 24,5%, cu 4 factori – 36,4%, cu 5 factori de risc – 37,5% (*figura 3.8*).

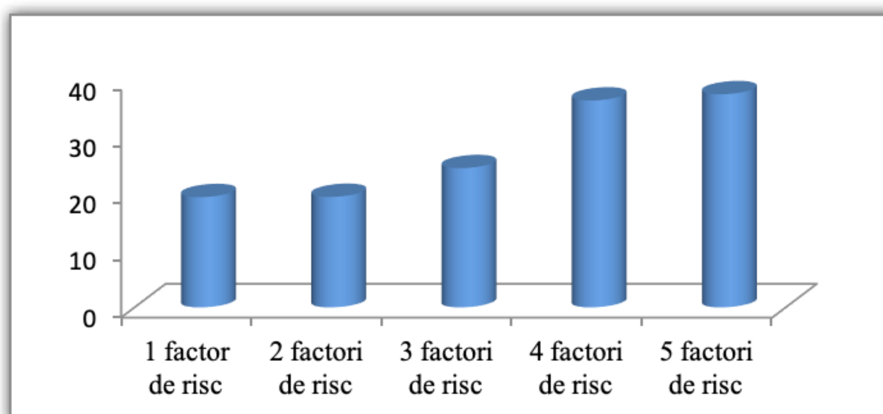


Figura 3.8. Frecvența plăcilor ateromatoase cu stenoză ≥50% în funcție de numărul factorilor de risc constituenți ai SM în lotul general de studiu (%)

S-a evidențiat faptul că numărul factorilor de risc ce alcătuiesc SM influențează nu doar valorile CIM, ale diametrului intern al arterelor carotide, ci și dezvoltarea ateromatozei carotidiene, deci însumarea factorilor de risc metabolici se manifestă prin apariția modificărilor anatomice ale peretelui vascular. S-a observat că valoarea medie a diametrului luminal al ACC la pacienții cu cinci factori de risc este mai mică decât la cei cu patru factori, iar explicația acestui fenomen l-am găsit în literatura de specialitate. În cazul nostru, majoritatea persoanelor din acest subgrup sufereau de diabet zaharat de tip 2 (87,5% din subgrupul de pacienți cu cinci FR ai SM), durata medie a diabetului a constituit 8,71±4,59 ani, iar cercetările asupra acestei categorii de bolnavi au demonstrat prezența remodelării de tip intern ale vaselor carotide, respectiv cu creșterea valorilor CIM și micșorarea diametrului ACC. Totodată, 25% din acești pacienți prezentau stenoză carotidiană de peste 50%.

S-a constatat că CIM al foștilor fumători (1,02±0,33 mm) și al fumătorilor actuali (1,04 ±0,41 mm) este nesemnificativ statistic diferit (p=0,74). Durata medie de abandonare a fumatului a fost de 12,25±8,78 ani, valorile CIM în grupurile de fumători și de ex-fumători au fost nesemnificativ statistic mai mari comparativ cu CIM al nefumătorilor (0,97±0,25 mm) (p=0,26, respectiv p=0,2). S-a observat că diametrul ACC la fumători este semnificativ statistic mai mic decât cel al ex-fumătorilor (p=0,0003) și al nefumătorilor (p=0,0002), însă între ex-fumători și nefumători nu s-a constatat o diferență semnificativă (p=0,59). Valoarea medie a diametrului ACC la fumători a constituit 6,46±0,91 mm, la ex-fumători – 7,06±1,29 mm, iar la nefumători – 6,99±1,11 mm.

A fost cercetată legătura dintre valorile complexului intima–media, profilul metabolic și parametrii antropometrici, constatându-se lipsa unei relații cu: acidul uric (r=0,07), colesterolul total (r=0,06), glicemia (r=0,08), beta-lipoproteinele (r=0,09), colesterolul LDL (r=0,007) și TA diastolică (r=0,09). A fost găsită o legătură slabă între IMC (r=0,12), trigliceride (r=0,15), indicele de aterogenitate (r=0,14), TA sistolică (r=0,12), colesterolul HDL (r= -0,2), circumferința abdominală (r=0,21) și valorile CIM. A fost stabilită prezența unei corelații între numărul factorilor de risc constituenți ai SM și markerii afectării aterosclerotice a carotidelor, precum sunt CIM (r=0,3), și între CIM și vârsta pacienților (r=0,61). Deși toți acești factori de risc nu au prezentat nicio corelație sau o corelație slabă cu valorile CIM, la pacienții cu sindrom metabolic CIM este semnificativ statistic îngroșat, posibil din cauza faptului că SM și diabetul zaharat influențează de sine stătător valorile CIM: în grupul de bază, 62,7% (n=64) pacienți au prezentat DZ cu durata medie de 7,42±4,42 ani, 46 (74,2%) dintre aceștia primeau tratament cu antidiabetice orale (ADO), 11,3% (n=7) – cu insulină, iar 6,4% (n=4) primeau tratament mixt cu insulină și ADO. La diabetici am determinat prezența unei corelații între durata maladiei și valorile CIM (r=0,22) și ale diametrului intern al ACC (r=0,02).

Au fost comparate valorile medii ale CIM la persoanele cu AVC și fără plăci aterosclerotice (CIM = 0,84±0,24 mm) și la subiecții cu AVC și plăci (CIM = 1,03±0,03 mm), constatându-se valori mai mari, semnificative statistic, ale CIM la populația cu ateromatoză carotidiană (p<0,001). A fost determinată o diferență semnificativă statistic între valorile diametrului ACC la pacienții cu plăci ateromatoase (valoarea medie = 7,01±1,16 mm) și la cei fără plăci (6,71±0,17 mm; p=0,037). Astfel, valorile diametrului arterial și CIM pot fi fiecare în legătură cu procesul de ateroscleroză. Extinderea lor separată sau combinată poate indica diferite fenotipuri arteriale cu risc aterosclerotic diferit.

Conform datelor din tabelul 3.6, se observă prezența unei corelații între valorile CIM și gradul de expresie al IL-6 (r=0,45), proteina C înalt sensibilă (hsCRP) (r=0,38) și insulina bazală (r=0,25).

Tabelul 3.6. Corelarea valorilor markerilor imunoinflamatori cu markerii aterogenetici

	CIM (mm)	Diametrul ACC (mm)
IL-1 beta (pg/ml)	-0,04	-0,12
IL-6 (pg/ml)	0,45	-0,10
IL-10 (pg/ml)	0,078	-0,32
TNF-alfa (pg/ml)	0,063	0,05
Insulina bazală (ng/ml)	0,25	-0,17
hsCRP (μg/ml)	0,38	-0,05
Indexul HOMA	0,19	-0,22

A fost analizată și legătura dintre markerii proinflamatori și cei aterogenetici. S-a determinat că 86,67% din pacienții cu insulinorezistență (indexul HOMA >2,5, insulina bazală >12,2) au prezentat plăci ateromatoase, dintre care la aproape jumătate (46,7%) stenoza >50%. HsCRP, IL-6 și insulinorezistența s-au corelat pozitiv cu markerii aterogenetici, precum CIM.

A fost calculat riscul relativ pentru plăci ateromatoase la bolnavii cu CIM ≥0,9 mm, constatându-se că pacienții cu CIM mai mare de 0,9 mm au un risc pentru plăci ateromatoase la nivel carotidian, segmental extracranian, de 1,73 ori mai mare (IÎ 95% 1,11-1,5; z=3,27) decât cei cu valori mai mici ale CIM, iar riscul de plăci cu stenozare de peste 50% este de 1,5 ori mai mare (IÎ 95% 0,8-3,14; z=1,32). Același fenomen a fost calculat pentru pacienții cu SM; astfel, riscul pentru plăci la nivelul segmentului extracranian la subiecții cu SM și cu valori ale CIM >0,9 mm a fost de 3,7 ori mai mare (IÎ 95% 1,8-7,5; z=3,6), iar riscul relativ pentru stenoza de peste 50% constituie 1,9 (IÎ 95% 1,06-6,1; z=1,15), pe când la pacienții cu AVC ischemic fără SM, riscul relativ pentru plăci ateromatoase în caz de CIM ≥0,9 mm a fost de 1,2 (IÎ 95% 0,38-3,2; z=0,2), iar pentru stenoza de peste 50% a constituit 1,11 (IÎ 95% 0,4-3,2; z=0,2). Așadar, riscul relativ pentru plăci la pacienții cu SM și valori ale CIM ≥0,9 mm este de 3,7 ori mai mare decât la cei cu SM, dar cu CIM <0,9 mm, și de 1,9 ori mai mare pentru stenoze carotidiene de peste 50%. Asemenea fenomen nu s-a observat la subiecții fără sindrom metabolic.

Concluzii

În studiul realizat s-a demonstrat că pacienții cu sindrom metabolic prezintă valori ale complexului intima–media și ale diametrului intern al arterei carotide comune semnificativ mai mari decât subiecții fără SM (p<0,05). Valorile mari ale CIM la pacienții cu SM se datorează, posibil, faptului că SM și diabetul zaharat influențează de sine stătător valorile CIM. S-a constatat că valoarea CIM la bărbați este semnificativ statistic mai mare decât la femei (p=0,04), indiferent de prezența sau absența SM. S-a demonstrat că valorile CIM și ale diametrului ACC cresc în funcție de grupele de vârstă, fapt semnalat și de datele din literatură [58]. S-a

evidențiat faptul că valorile diametrului ACC la pacienții diabetici scad odată cu creșterea valorilor CIM, ceea ce se explică prin remodelarea de tip intern a vaselor, fenomen remarcat de L. Dadova și colab. [59, 60].

A fost constatată o legătură între nivelul colesterolului HDL (r=-0,2), valorile circumferinței abdominale (r=0,21), numărul factorilor de risc constituenți ai SM (r=0,3) și valorile CIM. Nivelul ridicat al insulinei bazale (r=0,25) și al IL-6 (r=0,45) s-a corelat cu valorile CIM.

Stenoza arterelor carotide >50% s-a întâlnit cu o frecvență de aproape două ori mai mare la pacienții cu SM. S-a determinat că acești pacienți au un risc de 1,6 ori mai mare de a prezenta valori ridicate ale CIM (mm) și de 2,18 ori mai mare pentru stenoză carotidiană ≥50%. Deoarece cei mai mulți factori de risc fac parte din categoria celor modificabili, este de presupus că putem preveni apariția accidentului vascular prin controlul acestora. Rezultatele obținute ne sugerează că complexul de factori de risc constituenți ai SM se asociază cu alterarea structurii arterelor carotide, aceste modificări explicând relația dintre SM și riscul înalt de patologii cardio-/cerebrovasculare. În sindromul metabolic, riscul bolilor cerebrovasculare este multifactorial, iar depistarea timpurie a acestora și tratarea lor pot preveni evenimentele vasculare.

3.4. Elaborarea algoritmului de conduită clinică şi curativă a pacienţilor cu sindrom metabolic şi cu sau fără accident vascular cerebral

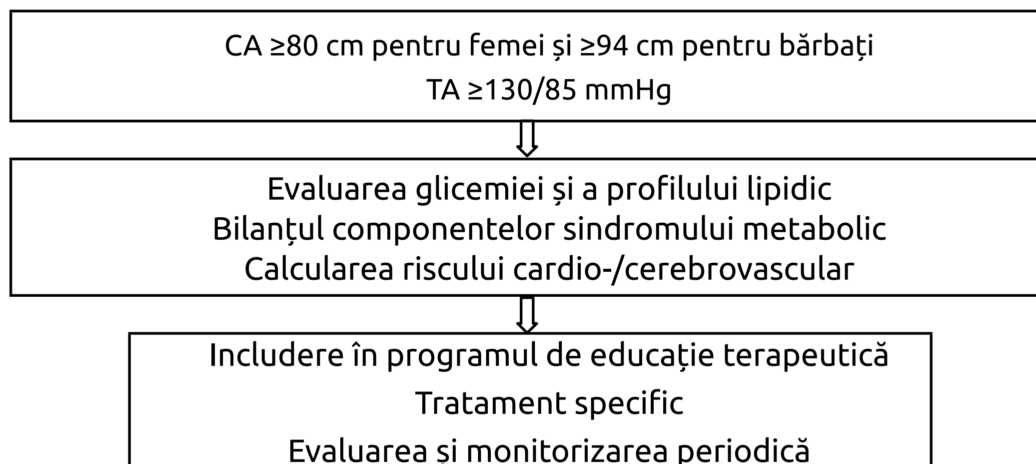
Cercetarea realizată într-o localitate rurală din centrul țării, prezintă, pentru prima dată în Republica Moldova, date cu privire la epidemiologia sindromului metabolic într-o comunitate rurală din centrul țării. Aspectul cel mai important din punctul de vedere al impactului epidemiologic este reprezentat de prevalența extrem de crescută (36%) a SM în populația rurală.

În ceea ce privește relația existentă între IMC și circumferința abdominală, s-a observat o dependență puternică între cei doi parametri. Astfel, se poate aprecia că 58% din variația circumferinței abdominale este explicată de variația IMC ($p<0,001$; $r^2=0,58$). Analiza pe sexe arată că dependența dintre CA și IMC este mai pronunțată la persoanele de sex masculin ($p<0,001$). Valorile majorate ale trigliceridelor serice și cele micșorate ale colesterolului HDL s-au corelat cu dimensiunile circumferinței abdominale, demonstrând că obezitatea abdominală este un important factor de risc pentru dislipidemia aterogenă, astfel impunându-se managementul timpuriu al obezității viscerale, aceasta fiind un criteriu ușor de observat și controlat.

Cercetarea realizată pe pacienții care au suferit un AVC ischemic evidențiază prezența unei relații complexe între factorii de risc ce constituie SM, inclusiv markerii afectării aterosclerotice a carotidelor, la pacienții cu AVC ischemic, iar identificarea acestor FR va contribui la optimizarea stratificării riscului, la inițierea timpurie a măsurilor de profilaxie și de tratament, fapt ce va permite reducerea numărului de pacienți cu SM, care este la moment pe un trend ascendent.

Rezultatele cercetărilor efectuate argumentează necesitatea diagnosticării, la nivelul sectorului de asistență medicală primară, a SM în baza criteriilor AHA, NHLBI, IDF (2009), în vederea inițierii cât mai devreme posibil a măsurilor de profilaxie și evitării complicațiilor vasculare.

Propunem următorul **algoritm de evaluare** (screening) în scopul profilaxiei primare a accidentului vascular cerebral:



Pacienților cu AVC diagnosticați și cu sindrom metabolic li se recomandă modificarea stilului de viață și tratamentul fiecărui factor de risc constituent al SM pentru a reduce riscul vascular global.

Managementul SM trebuie să fie concentrat pe înlăturarea condițiilor care îl provoacă și pe tratarea fiecărui factor de risc aparte [61, 62, 63]. Astfel, factorii de risc modificabili trebuie tratați prin dietă și exerciții fizice. Conform celor mai recente recomandări ale ghidurilor Joint National Committee, tensiunea arterială țintă în populația generală ar trebui să fie mai mica de 140/90 mmHg, iar la pacienții cu diabet zaharat, valorile-țintă se cer a fi sub 130/80 mmHg. În aceleași ghiduri s-a specificat că la pacienții cu vârsta >60 de ani, valorile-țintă trebuie să fie mai mici de 150/90 mmHg. Bolnavii cu hipertrigliceridemie, definită prin valori ale trigliceridelor mai mari de 1,7 mmol/l, ar trebui să fie evaluați printr-o lipidogramă desfășurată, dozarea nivelului de hormoni tiroidieni, analiza urinei și testarea funcției hepatice. După o analiză desfășurată, pacienții vor fi sfătuiți, mai întâi de toate, în privința modificării stilului de viață, incluzând abstinența de la fumat, pierderea în greutate și modificarea regimului alimentar, efectuarea exercițiilor fizice.

Dacă nivelul trigliceridelor depășește 5,6 mmol/l, se va începe tratamentul hipertrigliceridemiei. De obicei, în acest caz pacienții suferă de dislipidemie mixtă. În primul rând, ei sunt supuși unei terapii de intensitate moderată până la intensitate ridicată cu statine; totodată, și fibrații, niacina și acizii omega sunt disponibili pentru tratarea hipertrigliceridemiei. Nivelul crescut de LDL de asemenea ar trebui să fie monitorizat atent la acești pacienți, în special dacă scorul de risc al bolilor cardiovasculare aterosclerotice este înalt. Astfel, ei vor fi tratați agresiv cu statine, cu scopul de a scădea cu 50% nivelul LDL. Igiena somnului trebuie discutată cu pacienții care au sindrom metabolic, deoarece apneea în somn și privarea de somn pot duce la dezvoltarea sindromului metabolic. Studiile au arătat că la pacienții cu apnee în somn moderată până la severă, tratamentul timp de trei luni cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii poate reduce tensiunea arterială și poate trata unele anomalii ale SM.

Tratamentul sindromului metabolic trebuie realizat cu participarea unei echipe interdisciplinare, care să includă următorii specialiști: dietetician, kinetoterapeut, farmacist, cardiolog, internist, neurolog, chirurg bariatric, endocrinolog și asistent social [64, 65, 66]. Cheia tratamentului aplicat este prevenirea acestei

afecțiuni și educarea pacientului, căruia trebuie să i se explice importanța schimbărilor în stilul lui de viață și a pierderii în greutate. Dieteticianul trebuie să educe pacientul în privința alimentației în stil mediteranean și să-i explice importanța exercițiului fizic. Pacientul trebuie îndemnat să înceteze fumatul și să se abțină de la consumul de alcool. Medicul de familie se va asigura că pacientul respectă tratamentul medicamentos. Probabil, cea mai importantă componentă a tratamentului acestei maladii este practicarea sportului, deoarece poate scădea greutatea corporală, colesterolul, tensiunea arterială și glicemia în același timp. În cele din urmă, pacienții cu sindrom metabolic ar trebui educați cu privire la igiena somnului [64, 65].

Determinarea celei mai bune abordări farmacoterapeutice pentru pacienții cu sindrom metabolic depinde de riscul vascular estimat prin diagrama SCORE, care poate varia foarte mult printre pacienții ce îndeplinesc criteriile acestui sindrom. De exemplu, un pacient cu SM poate prezenta și boală coronariană, și/sau DZ de tip 2. Acest pacient, respectiv, prezintă un risc mult mai mare decât cel prezentat de diagrama SCORE, decât subiecții cu sindrom metabolic care nu suferă de aceste patologii. În mod similar, obiectivele terapiei variază mult, având în vedere prezența sau absența unor patologii. Tratamentul pacienților care nu au diabet sau patologii aterosclerotice evidente este concentrat pe prevenirea dezvoltării acestor boli. Tratamentul celor cu boală aterosclerotică este axat pe prevenirea evenimentelor vasculare secundare.

Factorii de risc subiacenți

Scopul principal al managementului sindromului metabolic este de a reduce riscul cardiovascular global și al DZ de tip 2. Principalul mod de a realiza acest scop este adoptarea unui stil de viață sănătos.

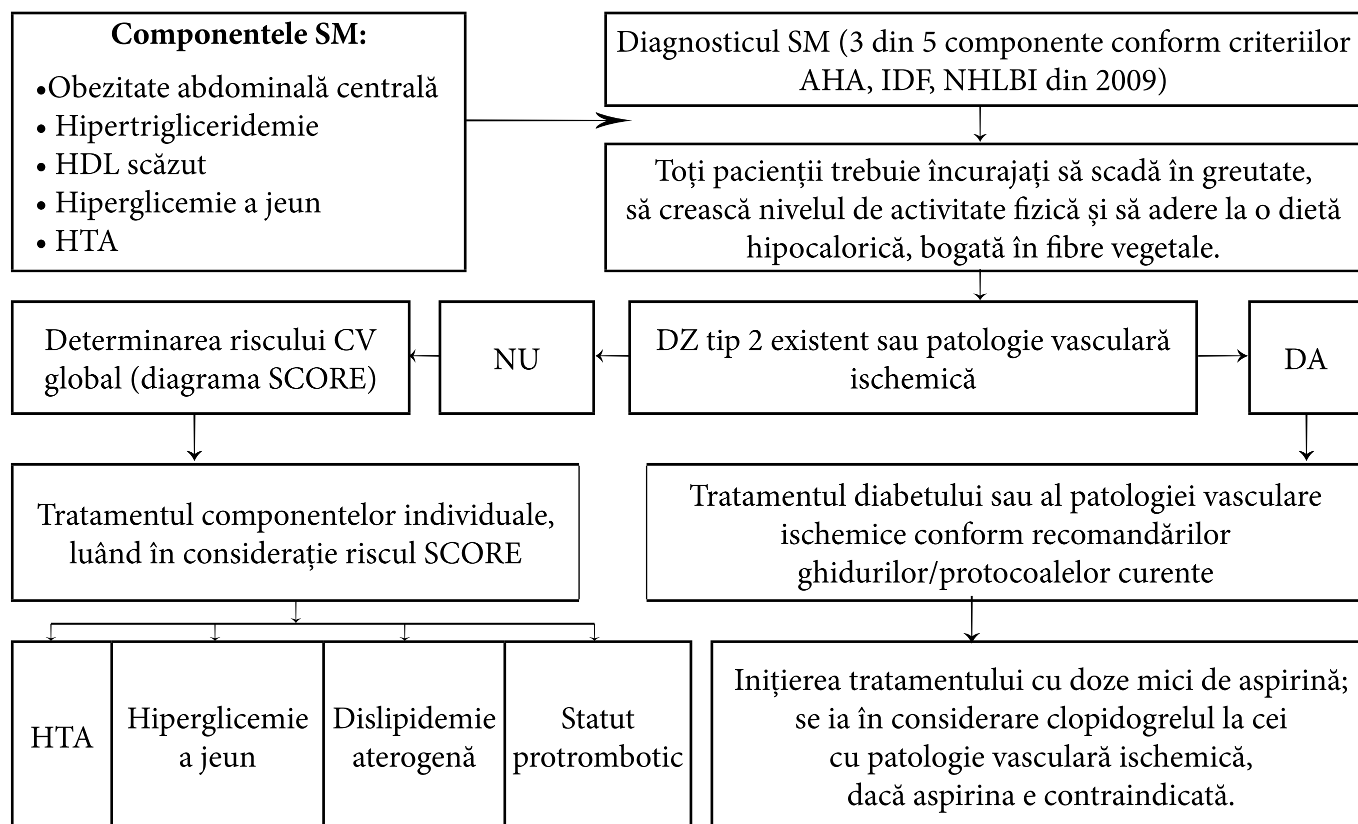


Figura 3.9. Algoritm pentru managementul sindromului metabolic [14]

Obezitatea abdominală

La pacienții cu obezitate abdominală, obiectivul principal este pierderea în greutate cu 7–10% din greutatea totală a corpului într-o perioadă de 6-12 luni. Scopul final este să se obțină un IMC mai mic de 25 kg/m^2 și o circumferință a taliei <94 cm la bărbați și <80 cm la femei [67]. Acest nivel de pierdere în greutate poate fi obținut prin reducerea aportului caloric cu 500-1000 calorii pe zi și prin creșterea nivelului de activitate fizică, ce ar trebui să constea din 30–60 minute exerciții de intensitate moderată, însoțite de activități fizice zilnice sporite (de ex., grădinărit, treburi casnice).

În ceea ce privește pierderea în greutate, cea mai comună întrebare a pacienților și a practicienilor din domeniul sănătății se referă la tipul de dietă eficientă. Deși nu există un consens cu privire la cea mai eficientă dietă pentru pacienții cu sindrom metabolic, datele din literatură sugerează că o dietă în stil mediteranean poate fi deosebit de benefică pentru aceștia. Dieta mediteraneană include alimente bogate în grăsimi mononsaturate (de ex., ulei de măsline) și acizi grași omega 3 (de ex., pește). În plus, aceste diete conțin fructe (250-300 g), legume (125-250 g), nuci (25-50 g) și boboase (400 g). Un studiu asupra pacienților cu sindrom metabolic a constatat că după doi ani de intervenție, dieta mediteraneană a fost asociată cu un nivel mai înalt de pierdere în greutate decât o dietă de control (-4,0 kg versus -1,2 kg). În acest studiu, dieta în stil mediteranean de asemenea a influențat favorabil factorii de risc metabolici, cum ar fi citokinele inflamatorii și sensibilitatea la insulină. La finalul studiului, sindromul metabolic s-a înregistrat la 44% din pacienții grupului cu alimentație în stil mediteranean, comparativ cu 87% din pacienții grupului de control [68].

Recent, un studiu clinic a comparat dieta mediteraneană cu dietele cu conținut scăzut de grăsimi și conținut redus de carbohidrați [69]. Participanții în studiu erau moderat obezi și aveau mulți factori de risc metabolici. După doi ani, pierderea în greutate a fost mai mare la persoanele cu o dietă cu conținut scăzut de carbohidrați (-4,7 kg), în comparație cu dieta mediteraneană (-4,4 kg) și cu cea cu conținut scăzut de grăsimi (-2,9 kg). Analiza a arătat că dieta cu conținut scăzut de carbohidrați a avut cel mai favorabil efect asupra nivelului de lipide serice, pe când cea mediteraneană a fost asociată cu o scădere semnificativă a nivelului glicemiei și cu creșterea nivelului de sensibilitate la insulină [69].

Pacienții solicită adesea terapie farmacologică în efortul lor de a pierde în greutate. Cu toate acestea, medicamentele destinate pierderii kilogramelor în plus au o utilizare limitată la bolnavii cu sindrom metabolic, deoarece aceste remedii determină doar o pierdere în greutate cu 3-5% mai mare, comparativ cu placebo. În plus, tratamentul farmacologic respectiv este asociat cu efecte adverse semnificative. Agenții cum ar fi orlistatul, sibutramina, fentermina sau dietilpropionul sunt, de obicei, rezervați ca adjuvanți la dietă și exerciții fizice la pacienții cu IMC >30 kg/m^2. Terapia farmacologică poate fi luată în considerare la indivizii cu un

IMC cuprins în limitele 27–30 kg/m^2, dacă există și o patologie legată de obezitate (de ex., DZ tip 2, boală cardiovasculară, HTA, dislipidemie, apnee în somn), iar dieta și exercițiile fizice nu au dat rezultatele dorite. Când se selectează un agent farmacologic pentru pierderea în greutate, trebuie de avut în vedere efectele adverse și orice contraindicație pentru terapie. Orlistatul este un inhibitor al lipazei intestinale care scade absorbția grăsimilor alimentare cu 30%. Aderarea pacientului la orlistat este, de regulă, slabă din cauza efectelor adverse gastrointestinale semnificative (flatulență, scaune uleioase, incontinență fecală).

Sibutramina (un inhibitor cu acțiune centrală al recaptării serotoninei și norepinefrinei) este asociată cu hipertensiune arterială, ritm cardiac crescut, aritmii și alte efecte adverse asupra sistemului nervos central. Prin urmare, acest remediu poate să nu fie potrivit pentru pacienții cu HTA sau boală cardiovasculară. Fentermina și dietilpropionul sunt stimulatori adrenergici cu acțiune centrală. Deși ei suprimă eficient pofta de mâncare, ambii agenți sunt asociați cu tensiune arterială înaltă, frecvență cardiacă crescută și stimulare a sistemului nervos central, existând și un risc de dependență și abuz de acești agenți.

Chirurgia bariatrică (sau a obezității) este o opțiune potențială de tratament pentru obezitate, cu toate acestea este, de regulă, rezervată persoanelor cu un IMC ≥40 kg/m^2. Această metodă poate fi luată în considerare la pacienții cu IMC între 35 și 40 kg/m^2, dacă este prezentă o patologie legată de obezitate și pacientul nu a reușit să slăbească doar cu schimbarea stilului de viață. La acești pacienți, chirurgia bariatrică aduce beneficii substanțiale pentru sănătate, cum ar fi rezolvarea diabetului, hipertensiunii arteriale, hiperlipidemiei și apneei în somn. Cu toate acestea, beneficiile anticipate trebuie să depășească riscurile potențiale asociate acestei operații. Factorii psihosociali (afecțiunile psihiatrice, tulburările de alimentație) trebuie să fie evaluați până la intervenție, deoarece aceste afecțiuni pot influența negativ amploarea pierderii în greutate după operație [80, 81].

Dislipidemia aterogenă

Tratamentul dislipidemiei aterogene caracteristice pacienților cu sindrom metabolic nu a fost evaluat în studii controlate. Scopul diminuării nivelului de colesterol LDL în această populație este determinat de prezența sau absența factorilor de risc, precum și de prezența sau absența patologiilor vasculare ischemice. Pacienții cu patologie vasculară ischemică au un nivel-țintă de colesterol LDL mai mic de 70 mg/dL (1,8 mmol/l). La pacienții fără patologie vasculară ischemică, nivelul-țintă al colesterolului LDL variază în funcție de factorii de risc prezenți concomitent, conform recomandărilor NCEP ATP III și diagramei SCORE. Abordarea în managementul lipidelor este orientată în principal spre reducerea LDL. Pentru pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt, obiectivul urmărit este colesterolul LDL <1,8 mmol/L (70 mg/dL) sau cel puțin o reducere cu minim 50% a valorii de bază (dacă aceasta este peste 1,8 mmol/L). Pentru subiecții cu

risc CV total mare, obiectivul este nivelul LDL sub 2,6 mmol/L (100 mg/dL) sau cel puțin o reducere cu 50% a valorii de bază (dacă este peste 2,6 mmol/L, 100 mg/dL). La persoanele cu risc mediu, obiectivul este de a atinge un nivel de LDL sub 3 mmol/L (115 mg/dL).

Pentru a atinge nivelul-țintă de colesterol LDL la pacienții cu sindrom metabolic, tratamentul cu inhibitorii HMG CoA reductază (statine) rămâne terapia inițială de elecție. Când terapia cu statine nu este tolerată sau când terapia este la valori maxime și nu se obține reducerea dorită a LDL, se ia în considerare tratamentul suplimentar de scădere a LDL cu ezetimib, sechestranți de acizi biliari sau niacină. Monoterapia cu sechestranți ai acizilor biliari ar trebui evitată la pacienții cu SM din cauza predispoziției acestora de a crește trigliceridele. De asemenea, acești sechestranți pot fi dificil de tolerat. Ezetimibul poate asigura o reducere de până la 18% a colesterolului LDL atunci când este utilizat ca monoterapie sau este adăugat la terapia existentă cu statine. Acidul nicotinic reduce toate lipoproteinele apoB și trigliceridele și crește nivelul de colesterol HDL. Pacienții care au boli cardiovasculare și factori de risc ai sindromului metabolic, în special nivel ridicat de trigliceride (≥200 mg/dL) și un HDL scăzut (≤40 mg/dL), sunt considerați cu risc foarte ridicat pentru un eveniment vascular și ar trebui luată în considerare valoarea-țintă a colesterolului LDL mai mică de 70 mg/dL [70, 71, 72].

Aplicarea tratamentului agresiv pentru reducerea nivelului de colesterol LDL la pacienții cu sindrom metabolic este susținută de constatările dintr-un studiu randomizat ce a inclus 10.001 pacienți cu patologie cardiacă ischemică ce au urmat tratament cu atorvastatină 10 mg sau 80 mg. Un număr de 5584 de subiecți studiați aveau SM. Prin terapia cu atorvastatină 80 mg s-a reușit reducerea nivelului de LDL până la o valoare medie de 72,6 mg/dL, comparativ cu tratamentul cu atorvastatină 10 mg, care a atins o medie de 99,3 mg/dL. Pentru pacienții cu o concentrație a trigliceridelor de ≥200 mg/dL, colesterolul non-HDL devine obiectivul secundar, acesta fiind definit ca diferența dintre colesterolul total și colesterolul HDL și reprezentând tot colesterolul din organism considerat aterogen. Valoarea-țintă pentru colesterolul non-HDL este mai mică de 30 mg/dL. Terapia intensă de reducere a colesterolului LDL va scădea colesterolul total și nivelul aterogen general [73].

Dacă nu se poate atinge nivelul-țintă de colesterol non-HDL prin tratament cu statine, este justificată inițierea terapiei cu fibrați sau cu acid nicotinic. Această combinație – fibrați sau niacină cu statine – se va face cu atenție, din cauza unui risc crescut de reacții adverse precum miopatia sau rabdomioliza. Aceste reacții par să fie mai puțin probabile la utilizarea fenofibratului, comparativ cu gemfibrozilul.

Un rezumat al efectului agenților folosiți pentru tratamentul dislipidemiei aterogene este prezentat în tabelul 3.7 [71, 72].

Tabelul 3.7. Grupele de remedii hipolipemiante și efectele lor asupra lipidelor serice

Grupa de remedii	Efect	Doze utilizate
Inhibitori ai HMG-CoA reductazei		
Lovastatină	LDL-c ↓ 20-63% HDL-c ↓ 3-15% TG ↓ 11-37%	10-40 mg
Pravastatină		10-40 mg
Simvastatină		10-80 mg
Fluvastatină		20-80 mg
Atorvastatină		10-80 mg
Rosuvastatină		10-40 mg
Sechestranți ai acizilor biliari		
Colestiramină	LDL-c ↓ 15-30%	4-24 g
Colestipol	HDL-c ↓ 3-5%	5-30 g
Colesevelam	TG – ↓ 9-10%	3,8-4,5 g
Acid nicotinic		
Niacină	LDL-c ↓ 5-14% HDL-c ↓ 18-22% TG ↓ 21-28%	1-3 g
Inhibitori selectivi ai absorbției colesterolului		
Ezetimib	LDL-c ↓ 18% HDL-c ↓ 1% TG ↓ 8%	10 mg
Fibrați		
Gemfibrozil	LDL-c ↓ 10-21% HDL-c ↓ 11-14% TG ↓ 30-50%	1200 mg
Fenofibrat		145 mg
Acizi omega-3	LDL-c ↓ 0-2% HDL-c ↓ 3-5% TG ↓ 30-50%	1000-2000 mg

Hipertensiunea arterială

Tratamentul specific al hipertensiunii arteriale la pacienții cu sindromul metabolic nu a fost abordat direct în studii clinice. Pentru pacienții care necesită tratarea tensiunii arteriale, în general, și prevenirea patologiilor vasculare, în special, remediile de elecție sunt: inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei, blocanții receptorilor angiotensinici, blocanții canalelor de calciu și diureticele tiazidice. Terapia cu beta-blocante poate fi adăugată la aceste clase de antihipertensive, dar în primul rând este utilizată la pacienții cu angină pectorală stabilă, infarct miocardic sau disfuncție sistolică a ventriculului stâng [75].

Pentru pacienții cu sindrom metabolic, dar fără diabet, însă având un risc crescut de a dezvolta diabet, tratamentul antihipertensiv va fi ales cu atenție. Este demonstrat că diureticele tiazidice pot afecta toleranța la glucoză. Hipokalemia provocată de tiazidice afectează secreția de insulină, rezultând hiperglicemia.

Spre deosebire de diureticele tiazidice, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanții receptorilor angiotensinici au fost considerați capabili de a întârzia sau chiar a preveni debutul diabetului. Inhibarea formării angiotensinei II sau blocarea acțiunii acesteia poate crește nivelul sensibilității la insulină și protejează pancreasul prin îmbunătățirea fluxului de sânge. O analiză retrospectivă în cadrul Studiului de triere *Heart Outcomes Prevention Evaluation* a constatat că 3,6% din pacienții ce au primit ramipril au dezvoltat diabet după o medie de 4,5 ani de urmărire, comparativ cu 5,4% pacienți tratați placebo. În mod similar, o analiză retrospectivă din cadrul Studiului de triere *Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program* a determinat că 6% din bolnavii tratați cu candesartan au dezvoltat diabet, comparativ cu 7,4% dintre cei cu placebo. Studiile au arătat că tratamentul cu beta-blocante asociază hiperglicemie, la fel ca și diureticele tiazidice [76].

Pacienții cu sindrom metabolic care au indicații pentru terapia antihipertensivă trebuie tratați conform celui de-al șaptelea raport al Joint National Committee (Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure). Este rezonabil de inițiat tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (sau blocanți ai receptorilor angiotensinei, dacă există intoleranță la primii). Dar în majoritatea cazurilor este necesară combinarea a doi sau mai mulți agenți antihipertensivi. Combinația preferată la bolnavii cu SM include selecția dintre un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (sau blocant al receptorilor angiotensinei), diuretic tiazidic sau blocant al canalelor de calciu.

Hiperglicemia

Obiectivele monitorizării nivelului de glicemie în caz de valori crescute a jeun la pacienții cu sindrom metabolic sunt: la subiecții cu prediabet – de a scădea glicemia a jeun la <100 mg/dL (5,6 mmol/l) , de a întârzia sau a preveni evoluția spre dezvoltarea diabetului; la cei cu DZ de tip 2 – de a controla hiperglicemia și alți factori de risc metabolici (HTA, hiperlipidemia, obezitatea) pentru a reduce riscul de complicații atât microvasculare, cât și macrovasculare.

Prediabetul

Valoarea-țintă a glicemiei a jeun constituie <100 mg/dL (5,6 mmol/l) și trebuie obținută prin modificarea stilului de viață, prin reducerea greutății corporale (pierdere de 5-10% din greutatea totală) și creșterea activității fizice (circa 30 de minute/zi de efort fizic moderat).

Un studiu a demonstrat că intervențiile în stilul de viață la subiecții cu prediabet au redus riscul de diabet cu 58%, comparativ cu grupul de control. Totodată, modificările din stilul de viață au scăzut și incidența sindromului metabolic cu aproximativ 40%. Se recomandă utilizarea metforminei pentru a întârzia sau chiar a preveni dezvoltarea DZ de tip 2, deoarece ea scade producția hepatică de glucoză, crește absorbția

glucozei la nivelul musculaturii scheletice și stimulează pierderea în greutate. Metformina administrată în doză de 850 mg de două ori pe zi a redus incidența DZ de tip 2 cu 31%, comparativ cu placebo. În plus, acest preparat a fost asociat cu scăderea cu 17% a incidenței sindromului metabolic în rândul pacienților fără SM la momentul includerii în studiu [77, 78].

Tiazolidindionele sunt agoniști selectivi ai receptorilor nucleari PPARγ. Prin legarea tiazolidindionelor de receptorii PPARγ se activează transcrierea a numeroase gene implicate în metabolismul glucozei și al lipidelor, acești agenți reduc concentrațiile de glucoză a jeun, îmbunătățesc sensibilitatea la insulină, cresc concentrațiile de adiponectină și scad concentrațiile markerilor inflamației și protrombotici [83].

Acarboza, un inhibitor al alfa-glucozidazei din mucoasa intestinală, capabil de a scădea concentrația postprandială de glucoză, de asemenea a fost investigat ca agent de prevenire a diabetului. Un studiu privind prevenirea DZ de tip 2 a cercetat administrarea acarbozei 100 mg de trei ori pe zi, demonstrând o reducere cu 25% a riscului de diabet, comparativ cu placebo. În plus, s-a redus riscul de evenimente cardiovasculare și cazurile noi de hipertensiune arterială cu 49% și, respectiv, 34%. Acarboza este însă asociată cu o incidență ridicată a efectelor adverse gastrointestinale [74].

Diabetul zaharat

Nu toți pacienții cu diabet zaharat de tip 2 întrunesc criteriile sindromului metabolic. Acești pacienți necesită o atenție deosebită cu scopul monitorizării intensive a hiperglicemiei și a altor factori de risc ai SM, pentru a reduce riscurile de complicații micro- sau macrovasculare. La bolnavii cu DZ de tip 2 și SM, scopul principal al terapiei antihiperglicemice este scăderea hemoglobinei A1C la mai puțin de 7%. Acest obiectiv trebuie atins prin modificarea stilului lor de viață (dieta și exerciții fizice), cu sau fără farmacoterapie, în conformitate cu recomandările actuale. Metformina îmbunătățește sensibilitatea hepatică la insulină și, spre deosebire de majoritatea altor agenți antihiperglicemici, nu influențează greutatea corporală sau chiar determină o pierdere modestă în greutate. Preparatele din clasa sulfonilureelor nu îmbunătățesc sensibilitatea la insulină și nu influențează factorii de risc metabolici, ba chiar pot induce creșterea în greutate (cu circa 2 kg), ceea ce poate determina o modificare mai agresivă a stilului de viață la pacienții obezi cu sindrom metabolic. Tiazolidindionele au efecte sensibilizante la insulină și antiinflamatorii, dar de asemenea provoacă creșterea în greutate (cu aproximativ 2-4 kg). Ambii agenți tiazolidindionici cresc nesemnificativ colesterolul HDL. Rosiglitazona mărește colesterolul LDL cu circa 20%, pe când pioglitazona are un efect neutru asupra LDL. Pioglitazona reduce trigliceridele cu aproximativ 20%, iar rosiglitazona fie nu influențează, fie crește modest nivelul de trigliceride [79].

Sitagliptina – un inhibitor al dipeptidil peptidazei-4 – este cel mai nou medicament antidiabetic oral. Acesta are o eficacitate antihiperglicemică modestă, producând o reducere medie (de 0,7%) a hemoglobinei A1C, și poate fi avantajos la pacienții obezi cu DZ de tip 2 și sindrom metabolic, deoarece are un efect neutru asupra greutății corporale. În plus, sitagliptina nu pare să afecteze negativ tensiunea arterială sau concentrațiile lipidice [74, 82].

BIBLIOGRAFIE

1. HANKEY, G.J. Secondary stroke prevention. In: *The Lancet Neurology*. 2014, vol. 13(2), pp. 178–194.
2. ROTHWELL, P.M.; COULL, A.J.; GILES, M.F.; et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK, from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). In: *Lancet*. 2004, nr. 363, pp. 1925–1933.
3. LUENGO-FERNANDEZ, R.; GRAY, A.M.; ROTHWELL, P.M. A population-based study of hospital care costs during 5 years after transient ischemic attack and stroke (Oxford Vascular Study). In: *Stroke*. 2012, nr. 43, pp. 3343–3351.
4. MOHAN, K.M.; WOLFE, C.D.; RUDD, A.G.; et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. In: *Stroke*. 2011, nr. 42, pp. 1489–1494.
5. KALKONDE, Y.V.; ALLADI, S.; KAUL, S.; HACHINSKI, Vl. Stroke Prevention Strategies in the Developing World. In: *Stroke*. 2018, vol. 49(12), pp. 3092–3097.
6. BUSHNELL, C.D.; OLSON, D.M.; ZHAO, X.; et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. In: *Neurology*. 2011, nr. 77, pp. 1182–1190.
7. O'CARROLL, R.; WHITTAKER, J.; HAMILTON, B.; et al. Predictors of adherence to secondary preventive medication in stroke patients. In: *Ann. Behav. Med*. 2011, nr. 41, pp. 383–390.
8. ARONOW, W.S. Hypertension and left ventricular hypertrophy. In: *Annals of Translational Medicine*. 2017, vol. 5(15).
9. BONITA, R.; ANDERSON, C.S.; BROAD, J.B.; et al. Stroke incidence and case fatality in Australasia. A comparison of the Auckland and Perth population-based stroke registers. In: *Stroke*. 1994, vol. 25(3), pp. 552-557.
10. BONITA, R.; BROAD, J.B.; BEAGLEHOLE, R. Changes in stroke incidence and case-fatality in Auckland, New Zealand, 1981-91. In: *Lancet*. 1993, vol. 342(8885), pp. 1470-1473.
11. PUTAALA, J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. In: *European Stroke Journal*. 2016, vol. 1(1), pp. 28–40.
12. ROSENGREN, A.; GIANG, K.W.; LAPPAS, G.; et al. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. In: *Stroke*. 2013, nr. 44, pp. 2388–2393.
13. GEORGE, M.G.; TONG, X.; KUKLINA, E.V.; et al. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. In: *Ann. Neurol*. 2011, nr. 70, pp. 713–721.

14. KISSELA, B.M.; KHOURY, J.C.; ALWELL, K.; et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. In: *Neurology*. 2012, nr. 79, pp. 1781–1787.
15. VANGEN-LONNE, A.M.; WILSGAARD, T.; et al. Time trends in incidence and case fatality of ischemic stroke: the Tromsø Study 1977–2010. In: *Stroke*. 2015, nr. 46, pp. 1173–1179.
16. BEJOT, Y.; DAUBAIL, B.; JACQUIN, A.; et al. Trends in the incidence of ischemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014, nr. 85, pp. 509–513.
17. BEJOT, Y.; BAILLY, H.; DURIER, J.; GIROUD, M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. In: *Presse Med*. 2016, nr. 45, pp. 391–398.
18. FEIGIN, V.L.; ROTH, G.A.; NAGHAVI, M.; et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. In: *Lancet Neurol*. 2016, nr. 15, pp. 913–924.
19. EKKER, M.S.; BOOT, E.M.; SINGHAL, A.B.; et al. Epidemiology, etiology, and management of ischemic stroke in young adults. In: *Lancet Neurol*. 2018, vol. 17(9), pp. 790-801. Disponibil pe: doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3
20. AARNIO, K.; SIEGERINK, B.; PIRINEN, J.; et al. Cardiovascular events after ischemic stroke in young adults: a prospective follow-up study. In: *Neurology*. 2016, nr. 86, pp. 1872–1879.
21. GRIFFITHS, D.D.; STURM, J. Epidemiology and etiology of young stroke. In: *Stroke Res. Treat*. 2011, nr. 2011: 209370.
22. PUTAALA, J.; METSO, A.J.; METSO, T.M.; et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. In: *Stroke*. 2009, nr. 40, pp. 1195–1203.
23. MAAIJWEE, N.A.; RUTTEN-JACOBS, L.C.; SCHAAPSMEERDERS, P.; et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. In: *Nat. Rev. Neurol*. 2014, nr. 10, pp. 315–325.
24. FROMM, A.; WAJE-ANDREASSEN, U.; THOMASSEN, L.; et al. Comparison between Ischemic stroke patients <50 years and 50 years admitted to a single centre: The Bergen Stroke Study. In: *Stroke Res. Treat*. 2011; nr. 2011: 183256.
25. NEDELTCHEV, K.; der MAUR, T.A.; GEORGIADIS, D.; et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005, nr. 76, pp. 191–195.
26. VARONA, J.F.; GUERRA, J.M.; BERMEJO, F.; et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. In: *Eur. Neurol*. 2007, nr. 57, pp. 212–218.
27. RUTTEN-JACOBS, L.C.; MAAIJWEE, N.A.; ARNTZ, R.M.; et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study. In: *Ann. Neurol*. 2013. Disponibil pe: DOI:10.1002/ana.23953
28. SINGHAL, A.B.; BILLER, J.; ELKIND, M.S.; et al. Recognition and management of stroke in young adolescents. In: *Neurology*. 2013, nr. 81, pp. 1089–1097.

29. POWERS, W.J.; RABINSTEIN, A.A.; ACKERSON, T.; et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke*. 2018, nr. 49, pp. 46–110.
30. RUDD, A.G.; BOWEN, A.; YOUNG, G.R.; JAMES, M.A. The latest national clinical guideline for stroke. In: *Clin. Med*. 2017, nr. 17, pp. 154–155.
31. The European Stroke Organization. (ESO) Executive Committee. The ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack, 2008. In: *Cerebrovasc. Dis*. 2008, nr. 25, pp. 457–507.
32. FERRO, J.M.; MASSARO, A.R.; MAS, J.-L. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. In: *Lancet Neurol*. 2010, nr. 9, pp. 1085–1096.
33. AARNIO, K.; GISSLER, M.; GRITTNER, U.; et al. Outcome of pregnancies and deliveries before and after ischaemic stroke. In: *Eur. Stroke J*. 2017, nr. 2, pp. 346–355.
34. SALLY, S.; MITCHELL S.V. ELKIND. The Growing Problem of Stroke among Young Adults. In: *Curr. Cardiol. Rep*. 2013, nr. 15, p. 421.
35. JAIGOBIN, C.; and SILVER, F.L. troke and pregnancy. In: *Stroke*. 2000, vol. 31, nr. 12, pp. 2948–2951.
36. JAMES, A.H.; BUSHNELL, C.D.; JAMISON, M.G.; MYERS, E.R. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. In: *Obstetrics and Gynecology*. 2005, vol. 106, nr. 3, pp. 509–516.
37. KUKLINA, E.V.; TONG, X.; BANSIL, P.; et al. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007. In: *Stroke*. 2011, nr. 42, pp. 2564–2570.
38. BELLAMY, L.; CASAS, J.P.; HINGORANI, A.D.; WILLIAMS, D.J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. In: *British Medical Journal*. 2007, vol. 335, nr. 7627, pp. 974–977.
39. LANSKA, D.J.; KRYSCIO, R.J. Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. In: *Neurology*. 1998, nr. 51, pp. 1622-1628.
40. LANSKA, D.J.; KRYSCIO, R.J. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. In: *Stroke*. 2000, nr. 31, pp. 1274–1282.
41. BUSHNELL, C.D.; JAMISON, M.; JAMES, A.H. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US. population based case-control study. In: *BMJ*. 2009, nr. 338, p. 664.
42. KITTNER, S.J.; STERN, B.J.; FEESER, B.R.; et al. Pregnancy and the risk of stroke. In: *New England Journal of Medicine*. 1996, vol. 335, nr. 11, pp. 768–774.
43. ROS, H.S.; LICHTENSTEIN, P.; BELLOCCO, R.; et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002, vol. 186, nr. 2, pp. 198–203.
44. JABED, I.; MAHMUDUR, R. Association Between Acute Stroke and Metabolic Syndrome. In: *J. Med*. 2010, vol. 11, pp. 124-127.

45. World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2010 Update*. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
46. BĂJENARU, O. Relația dintre sindromul metabolic și funcțiile cerebrale în condiții normale și patologice. In: *Revista Română de Neurologie*. 2006, vol. I, nr. 3-4, pp. 100-103.
47. LUTSENKO, I. *Prevalence of different stroke subtype according TOAST criteria*. Disponibil pe: http://www.2017.wcn-neurology.com/abstract-submission/abstract-publication#.XZ2Wd9Izbcc
48. *ESO promotes the Stroke Quality Improvement Programme*. Disponibil pe: https://eso-stroke.org/eso-stroke-quality-improvement-project/
49. ASHTARI, F.; SALARI, M.; AMINOROAYA, A.; et al. Metabolic syndrome in ischemic stroke: A case control study. In: *J. Res. Med. Sci*. 2012, nr. 17(2), pp. 167–170.
50. LIU, L.; ZHAN, L.; WANG, Y.; et al. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study. In: *Lipids Health Dis*. 2015, nr. 14, p. 76.
51. TAKAHASHI, T.; HARADA, M.; KIKUNO, T. Prevalence of metabolic syndrome in stroke patients: a prospective multicenter study in Japan. In: *Acute Medicine & Surgery*. 2014, nr. 1, pp. 17–22.
52. KHAFAGY, A.T.; HAMDY, N.A.; HASSAN, E.M.; et al. Association Between metabolic syndrome and atherothrombotic stroke: a clinical study in tertiary care hospital, Minia, Egypt. In: *Egypt J. Neurol. Psychiatry Neurosurg*. 2019, nr. 55, p. 51.
53. WANG, G.-S.; TONG, D.-M.; CHEN, X.-D.; et al. Metabolic Syndrome Is a Strong Risk Factor for Minor Ischemic Stroke and Subsequent Vascular Events. In: *PLoS One*. 2016, vol. 11(8): e0156243.
54. OLIJHOEK, J.K.; Van Der GRAAF, Y.; BANGA, J.D.; et al. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. In: *European Heart Journal*. 2004, vol. 25(4), pp. 342–348.
55. International Diabetes Federation. *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. Disponibil pe: http://www.idf.org/metabolic-syndrome
56. IRACE, C.; CORTESE, C.; ELIO FIASCHI, E.; et al. Components of the Metabolic syndrome and Carotid Atherosclerosis. Role of Elevated Blood Pressure. In: *Hypertension Journal*. 2005, nr. 45, pp. 597-601.
57. DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I.; PANKOW, J.; et al. Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. In: *Diabetes*. 2004, nr. 53, pp. 2473-2478.
58. ГРАЧЕВА, С.А.; КЛЕФОРТОВА, И.И.; ШАМХАЛОВА, М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. В: *Сахарный диабет*. 2012, № 1, с. 49–55.
59. НОСЕНКО, С.; ДАДОВА, Л. Клинические и ультразвуковые факторы риска и маркеры развития сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. В: *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2009, № 3, с. 6-11.
60. CHAMBERS, J.H.; ZEROFSKY, M.; LUSTIG, R.H.; et al. Diet and Exercise in Pediatric Liver Trans-

plant Recipients: Behaviors and Association with Metabolic Syndrome. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2019, nr. 68(1), pp. 81-88.

61. KELLEY, E.; IMBODEN, M.T.; HARBER, M.P.; et al. Cardiorespiratory Fitness Is Inversely Associated with Clustering of Metabolic Syndrome Risk Factors: The Ball State Adult Fitness Program Longitudinal Lifestyle Study. In: *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 2018, vol. 2(2), pp. 155-164.
62. HOHENESTER, S.; CHRISTIANSEN, S.; NAGEL, J.; et al. Lifestyle intervention for morbid obesity: effects on liver steatosis, inflammation, and fibrosis. In: *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2018, vol. 315(3), pp. 329-338.
63. CARSON, C.; LAWSON, H.A. Epigenetics of metabolic syndrome. In: *Physiol. Genomics*. 2018, vol. 50(11), pp. 947-955.
64. ALBERT PÉREZ, E.; MATEU OLIVARES, V.; MARTÍNEZ-ESPINOSA, R.M.; et al. New Insights about How to Make an Intervention in Children and Adolescents with Metabolic Syndrome: Diet, Exercise vs. Changes in Body Composition. A Systematic Review of RCT. In: *Nutrients*. 2018, vol. 10(7), p. 878.
65. CHEN, Y.Y.; FANG, W.H.; WANG, C.C.; et al. Association of Percentage Body Fat and Metabolic Health in Offspring of Patients with Cardiovascular Diseases. In: *Sci. Rep*. 2018, vol. 8(1), p. 13831.
66. ECKEL, R.H. Nonsurgical management of obesity in adults. In: *N. Engl. J. Med*. 2008, nr. 358, pp. 1941–1950.
67. ESPOSITO, K.; MARFELLA, R.; CIOTOLA, M.; et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in metabolic syndrome: a randomized trial. In: *JAMA*. 2004, nr. 292, pp. 1440–1446.
68. SHAI, I.; SCHWARZFUCHS, D.; HENKIN, Y.; et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. In: *N. Engl. J. Med*. 2008, nr. 359, pp. 229–241.
69. BRUNZELL, J.D.; DAVIDSON, M.; FURBERG, C.D.; et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. In: *Diabetes Care*. 2008, nr. 31, pp. 811–822.
70. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. In: *European Heart Journal.* 2016, vol. 37(39), pp. 2999–3058.
71. *Dislipidemiile. Protocol clinic național*. Chișinău, 2017. 51 p.
72. DEEDWANIA, P.; BARTER, P.; CARMENA, R.; et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. In: *Lancet*. 2006, nr. 368, pp. 919–928.
73. *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*. 6th Edition, p. 117. Disponibil pe: https://www.yumpu.com/en/document/read/27647006/answers-to-self-assessment-questions-accp
74. *Hipertensiunea arterială la adult. Protocol clinic național.* Chișinău, 2016. 66 p.
75. ELLIOT, W.J.; MEYER, P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. In: *Lancet*. 2007, nr. 369, pp. 201–207.

76. NATHAN, D.M.; DAVIDSON, M.B.; DEFRONZO, R.A.; et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. In: *Diabetes Care*. 2007, nr. 30, pp. 753–759.
77. ORCHARD, T.J.; TEMPROSA, M.; GOLDBERG, R.; et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. In: *Ann. Int. Med*. 2005, nr. 142, pp. 611–619.
78. NISSEN, S.E.; WOLSKI, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. In: *N. Engl. J. Med*. 2007, nr. 356, pp. 2457–2471.
79. DU, X.; FU, X.H.; PENG, B.Q.; et al. Resolution of metabolic syndrome and related metabolic disorders after bariatric surgery: comparison of sleeve gastrectomy and gastric bypass. In: *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2018, vol. 14(9), pp. 1348-1356.
80. BATSIS, J.A.; ROMERO-CORRAL, A.; COLLAZO-CLAVELL, M.; et al. The Effect of Bariatric Surgery on the Metabolic Syndrome: A Population-based, Long-term Controlled Study. In: *Mayo Clin. Proc*. 2008, vol. 83(8), pp. 897–907.
81. GREEN, J.B.; BETHEL, M.A.; ARMSTRONG, P.W.; et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. In: *N. Engl. J. Med*. 2015, nr. 373(3), pp. 232-242.
82. HAUNER, H. The mode of action of thiazolidinediones. In: *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2002, vol. 18(2), pp. 10-15.

Grigore Friptuleac, dr. hab. șt. med.;
Vladimir Bernic, dr. șt. med.

CAPITOLUL 4

PARTICULARITĂȚILE SOCIOIGIENICE ALE FACTORILOR DE RISC ÎN GENEZA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL

În pofida progreselor semnificative înregistrate în știința și în practica medicală, accidentul vascular cerebral (AVC) continuă să rămână una dintre cele mai majore probleme medico-sociale, acesta fiind responsabil de moartea a peste cinci milioane de oameni anual și constituind principala cauză de handicap la adulți, astfel impunând cheltuieli socioeconomice enorme. Principalul motiv pentru care cunoștințele și tehnologiile medicale actuale sunt încă insuficiente sau prea puțin capabile să se confrunte cu amploarea acestei boli îl constituie cauzele ei multiple, determinate atât de mediul fizic, cât și de cel social. Totodată, atacul cerebral este una dintre afecțiunile cu cel mai mare grad de prevenire, pentru că are mulți factori de risc modificabili, comuni cu ai altor boli netransmisibile [11]. Cunoașterea, evaluarea și punerea în evidență a principalilor factori de risc ai AVC ar permite direcționarea și consolidarea eforturilor întregii societăți spre măsuri adecvate și eficiente de profilaxie. Aceasta este una dintre direcțiile strategice de acțiune pentru micșorarea morbidității și a mortalității prin AVC.

În literatura de specialitate, factorii de risc în declanșarea AVC se clasifică în două grupe mari: *nemodificabili* și *modificabili*. Dintre factorii ce nu pot fi modificați putem menționa: vârsta, sexul, rasa și predispoziția genetică. Totodată, majoritatea studiilor cu referință la determinanții nemodificabili demonstrează că ei se manifestă în apariția AVC doar în combinație cu cei modificabili [34, 42].

Actualmente, întâietatea în ceea ce se referă la factorii de risc modificabili în declanșarea tulburărilor acute ale circulației sangvine cerebrale o deține teoria bazată pe corelările matematice depistate între peste 100 de factori: biologici (hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, diabetul zaharat, coagulopatiile, dislipidemiile etc.), ai modului de viață (fumat, alimentație nesănătoasă, abuz de alcool, sedentarism etc.), psihosociali (venit, educație, studii, condiții de viață, statut familial ș.a.), de mediu (calitatea apei, a aerului) și ocupaționali [46].

Adriana Boată (2017) menționează că prin studiul INTERSTROKE efectuat pe 13.447 de cazuri de AVC în 32 de țări s-au evidențiat 10 factori de risc responsabili de 91% de AVC. Acești factori sunt ierarhizați în modul următor: hipertensiunea (47,9%), sedentarismul (35,8%), apolipoproteinele B sau A1 (26,8%), regimul alimentar necorespunzător (23,2%), masa corporală peste limita admisă (18,6%), factorii psihosociali (17,4%), fumatul activ (12,4%), bolile cardiace (9,1%), consumul excesiv de alcool (5,8%), diabetul (3,9%). Autorul enumeră și alți factori etiologici importanți în AVC [5].

Majoritatea studiilor referitoare la problema în cauză s-au axat pe factorii biologici (diferite maladii și sindroame somatice sau congenitale) și pe stilul de viață. Sunt foarte puține cercetări ce reflectă impactul factorilor psihosociali și al celor de mediu și practic nu sunt elucidați factorii ocupaționali în geneza AVC.

4.1. Stresul psihosocial ca factor de risc în geneza accidentului vascular cerebral

În ultimele decenii apar tot mai multe dovezi privind impactul stresului psihosocial în declanșarea diverselor boli netransmisibile. Ultimele studii prospective au demonstrat că populația cu statut socioeconomic precar, cu nivel educațional scăzut, cu venituri mici și stare psihologică nesatisfăcătoare la serviciu sau în familie, care locuiesc într-o arie rezidențială săracă, prezintă un risc sporit de morbiditate și de mortalitate globală [8, 36].

Din punctul de vedere al unor autori, cele mai frecvente maladii asociate etiologic cu stresorii psihosociali sunt bolile cardiovasculare, care constituie principala cauză a deceselor și a dizabilităților severe atât la nivel global, cât și la nivel național [27, 28]. Actualmente sunt multiple studii ce permit a cataloga stresul psihosocial ca factor de risc independent în apariția bolilor cardiovasculare în genere [7, 23, 27]. Totuși, este necesar de menționat că majoritatea cercetărilor efectuate în acest domeniu s-au axat preponderent pe bolile cardiace și mai puțin pe cele vasculare. Astfel, în cazul accidentului vascular cerebral, stresorii psihosociali nu sunt investigați suficient, în pofida faptului că sunt concepuți de populație ca factori principali de risc în declanșarea patologiei menționate [22]. Puținele studii cu referință la rolul stresului psihosocial în geneza AVC raportează rezultate diferite și uneori contradictorii în ceea ce privește relațiile dintre stresorii psihosociali și AVC [14, 25].

Având în vedere cele relatate, considerăm important a estima impactul stresorilor psihosociali asupra declanșării AVC în condițiile țării noastre. În acest scop a fost realizat un studiu caz–control, care a vizat diagnosticul factorilor de risc psihosociali în apariția AVC. Studiul a fost realizat pe un eșantion de 467 de pacienți cu accident vascular cerebral și 450 de persoane convențional sănătoase.

Rezultatele sondajului efectuat în cadrul studiului desfășurat denotă că cel mai frecvent factor de risc, conceput de populație, în declanșarea AVC a fost stresul psihosocial, la care au indicat în medie 30,7% din

persoanele investigate (31,6% femei și 29,6% bărbați). Cu toate acestea, în realitate, la elaborarea și implementarea direcțiilor, strategiilor și măsurilor de prevenție, factorul menționat este subestimat. După părerea autorilor Tan M. și Morgan K. (2015), acest fapt are loc din cauza lipsei unui mesaj profilactic informațional clar privind rolul stresorilor psihosociali în geneza AVC. Totodată, una dintre problemele majore în estimarea impactului stresului psihosocial este dificultatea măsurării variabilelor psihosociale.

Analiza sistemică a literaturii de profil ne-a permis să conchidem (*figura 4.1*) că impactul stresului psihosocial în geneza AVC poate fi *direct*, prin posibile modificări patologice la nivelul vaselor cerebrale, și *indirect*, prin declanșarea unor maladii predecesorii accidentului vascular (hipertensiune, diabet zaharat, boli cardiace, obezitate) sau prin modificări comportamentale cu risc sporit de apariție a evenimentului estimat. Astfel, stresorii psihosociali pot acționa asupra stării de sănătate *izolat* sau – mai frecvent – *în combinație* (în asociere cu alți factori), în mod *direct* sau *indirect*.

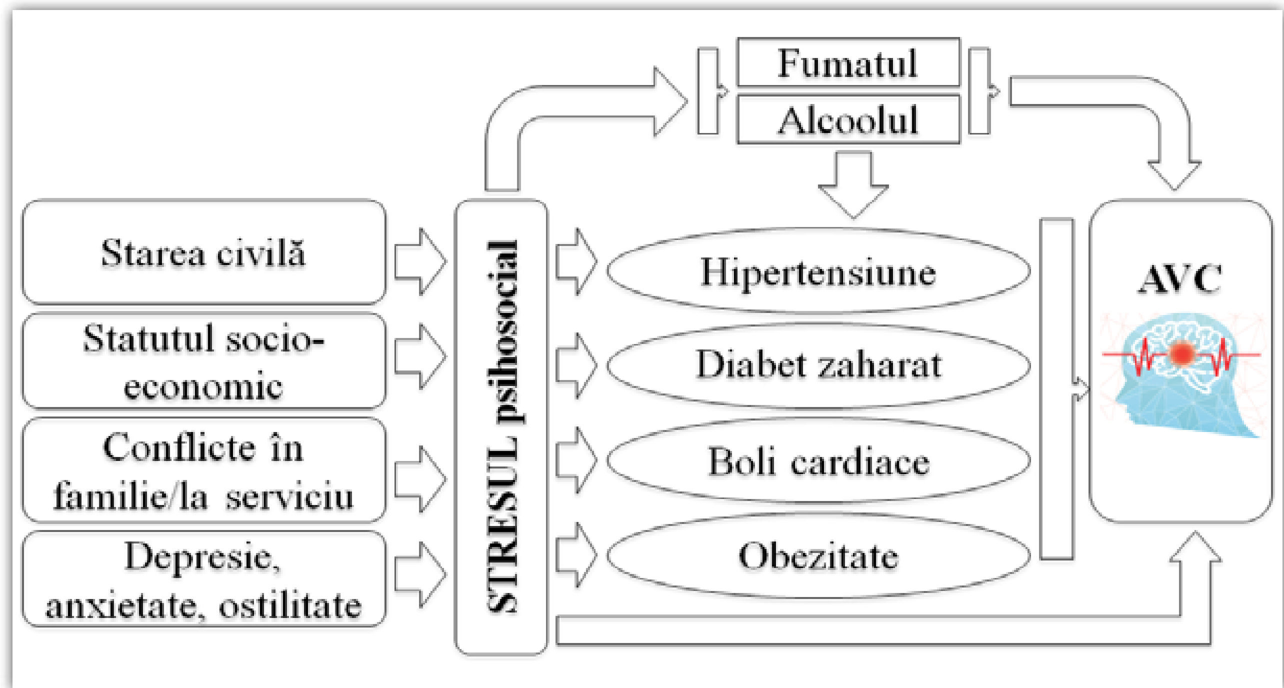


Figura 4.1. Impactul stresorilor psihosociali în geneza AVC

Unul dintre stresorii majori în geneza bolilor cardiovasculare este *starea civilă*. În acest context, este cunoscut faptul că o căsătorie trainică reprezintă un puternic factor protector, antistres și de susținere socială. Totodată, divorțul sau decesul unuia dintre parteneri este un eveniment extrem de stresant, cu o varietate de consecințe sociale, psihologice și fizice pentru întreaga viață, care pot fi amplificate prin riscul izolării sociale. Mai multe studii au demonstrat că persoanele văduve sau divorțate au un risc cu mult mai mare de a face un eveniment cardiac, comparativ cu persoanele căsătorite [3, 20].

În cazul AVC, există mai puține studii și dovezi științifice care ar indica rolul etiologic al stării civile în declanșarea afecțiunii. Totuși, rezultatele obținute în cadrul studiului realizat denotă (*figura 4.2*) că din totalul pacienților cu AVC supuși investigațiilor, 25,1% au fost divorțați sau văduvi (bărbați – 16,7%, femei – 34,8%), în lotul-martor această pondere a fost de 2,7 ori mai mică și a constituit la bărbați 6,8%, iar la femei – 11,9% (P<0,0001). La acest capitol este necesar de menționat că 17,6% din pacienții intervievați (bărbați – 14,4%, femei – 21,4%) locuiau singuri, fiind expuși unui risc sporit de izolare și lipsei de susținere socială, care cu siguranță amplifică impactul acestui factor în declanșarea AVC. În lotul-martor, ponderea persoanelor ce locuiesc singure a fost de 2,8 ori mai mică (P<0,0001).

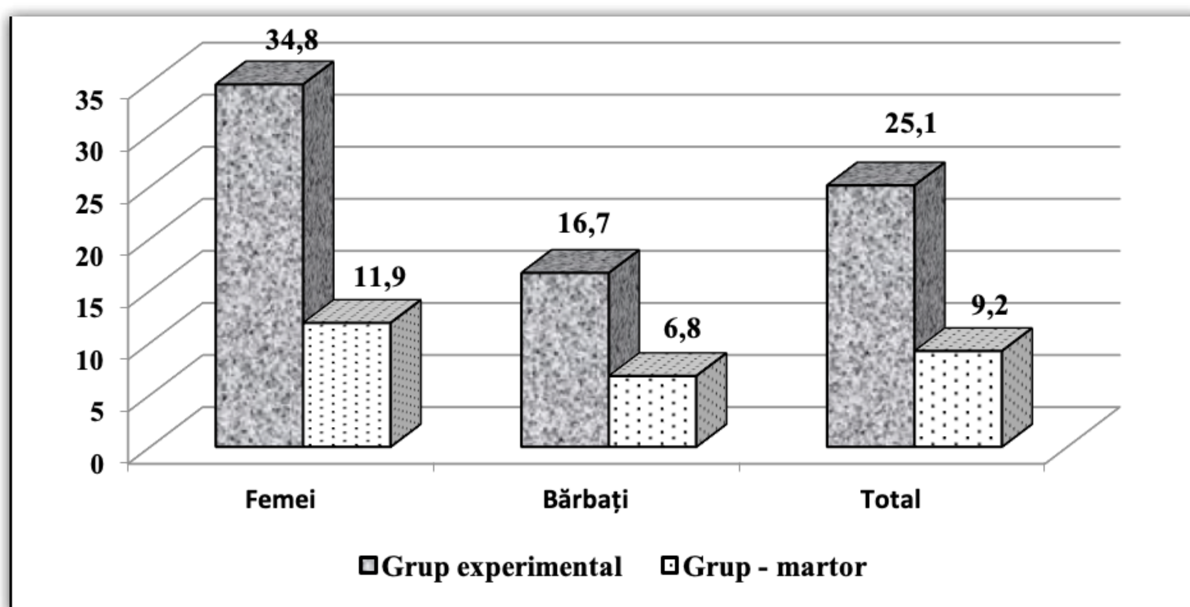


Figura 4.2. Ponderea persoanelor luate în studiu care sunt văduve sau divorțate (%)

Un alt determinant, nu mai puțin important, al stresului psihosocial este *statutul socioeconomic*, ce include nivelul educațional, profesia, starea financiară etc. La moment sunt acumulate suficiente date ce permit a asocia statutul socioeconomic scăzut cu nivelul crescut al mortalității prin bolile cardiovasculare, ca urmare a lipsei resurselor sociale și materiale cu rol protector în declanșarea stresului cronic. În acest sens, unul dintre indicatorii statutului socioeconomic este nivelul educațional al individului. În special, savanții consideră că nivelul scăzut al studiilor sau lipsa lor, mai exact a celor profesionale, creează impedimente în alegerea unui job după plac și bine plătit, conduce la incapacitatea de a face față exigenților specifice profesiei practicate, limitează posibilitățile de manifestare și creștere profesională, fapt ce generează disconfort psihologic, lipsă de satisfacție și o stare de epuizare, cu efecte grave asupra stării de sănătate.

Rezultatele obținute la acest compartiment atestă (*figura 4.3*) că mai mult de o treime din pacienții cu AVC au confirmat lipsa studiilor profesionale (bărbați – 22,6%, femei – 43,8%). În lotul-martor, ponderea persoanelor fără studii s-a înregistrat în medie în doar 16,0% cazuri (bărbați – 16,1%, femei – 15,9%).

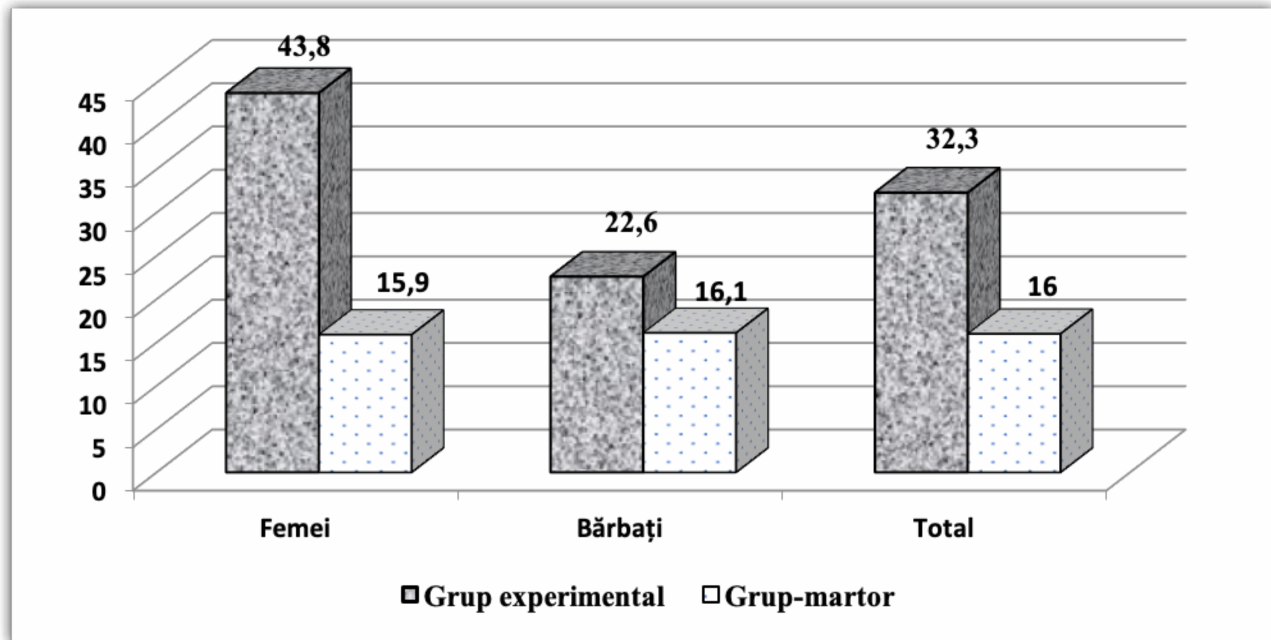


Figura 4.3. Ponderea persoanelor incluse în studiu cu nivel educațional scăzut (%)

Nivelul de studii se corelează direct și cu starea financiară, ce reprezintă un alt indicator important al statutului socioeconomic. Astfel (*figura 4.4*), o stare financiară nesatisfăcătoare au recunoscut-o 28,7% din pacienți (bărbați – 25,3%, femei – 31,9%). În lotul-martor, ponderea persoanelor ce au confirmat starea lor financiară precară a fost de 1,6 ori mai mică, la bărbați constituind 16,1% și la femei – 19,9% (P<0,0001). Totodată, o pătrime din bolnavii cu AVC intervievați apreciază condițiile lor de viață ca nesatisfăcătoare (bărbați – 21,4%, femei – 26,7%). Această apreciere a fost confirmată și de 7,9% din persoanele convențional sănătoase din lotul-martor.

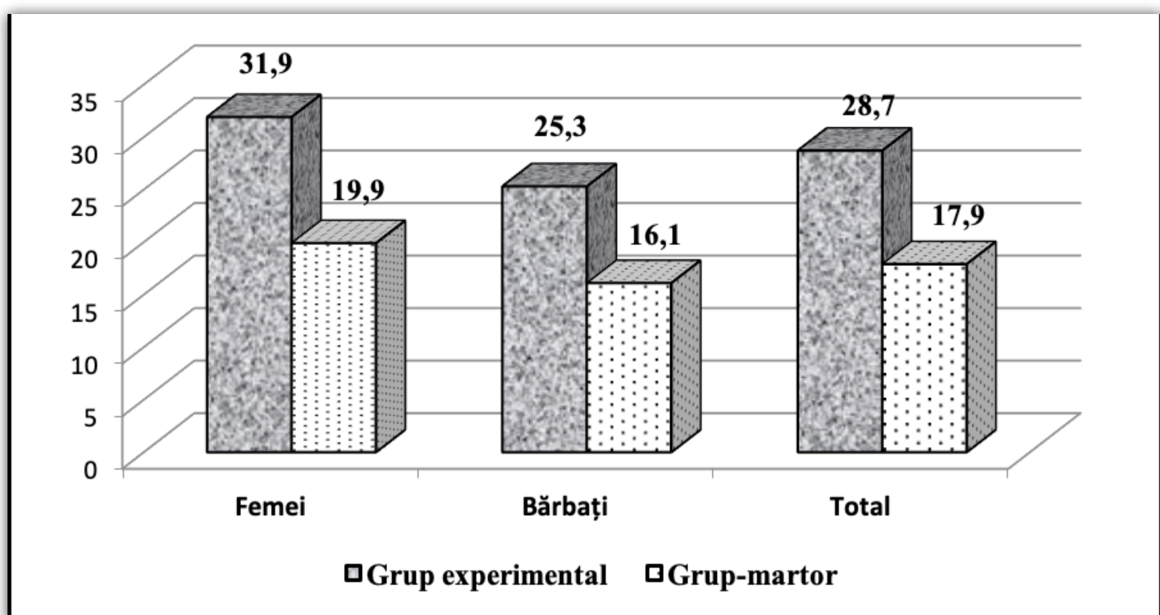


Figura 4.4. Ponderea persoanelor luate în studiu cu starea financiară nesatisfăcătoare (%)

Particularitățile descrise mai sus pot favoriza apariția situațiilor frecvente de conflict, atât în familie, cât și la serviciu, care pot amplifica sau genera stresul cronic, cu ulterioarele consecințe pentru sănătate. În acest context, o stare psihologică nefavorabilă în familie, condiționată de multiplele conflicte, au menționat 15,0% din persoanele din lotul experimental și 7,9% din lotul-martor. Este de menționat că în ambele loturi investigate, femeile au fost mai mult afectate, fiind mai sensibile la stresorul menționat. Totodată, nu trebuie de neglijat nici conflictele de la serviciu, manifestate în diferite forme, care au fost menționate în medie de 3,9% din bolnavii cu AVC (bărbați – 3,9%, femei – 3,8%) și de 1,9% din persoanele din lotul-martor (bărbați – 2,0%, femei – 1,7%).

De rând cu stresorii sociali, un rol deosebit în declanșarea stresului psihosocial cronic îl au *tulburările emoționale*: depresia, anxietatea, ostilitatea. Prevalența ridicată a afecțiunilor depresive și de anxietate acuzate de persoanele din studiu și relația lor cu bolile cardiovasculare sunt cunoscute de mult timp [33]. Sunt suficiente dovezi ce demonstrează că la persoanele cu depresie și anxietate, riscul de a dezvolta o boală coronariană, un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral este de circa 2,5-5,5 ori mai mare comparativ cu persoanele neexpuse factorilor emoționali menționați [4, 16].

Rezultatele studiului realizat de asemenea denotă o discrepanță considerabilă a ponderii persoanelor ce acuză stări frecvente de tulburări emoționale în lotul experimental și în lotul-martor. Astfel (*figura 4.5*), au acuzat stări frecvente de anxietate și depresie în medie 30,2% din pacienții intervievați (bărbați – 25,3%, femei – 35,5%) și 19,9% din persoanele convențional sănătoase (bărbați – 16,9%, femei – 23,3%).

Impactul stresului psihosocial deseori este amplificat și de unele comportamente nesănătoase (fumatul, excesul de alcool), care uneori sunt concepute greșit de către populație ca remedii antistres. Această ipoteză este confirmată și de rezultatele studiului în cauză, care au demonstrat că în rândul bolnavilor cu AVC, procentul celora care au fumat până la eveniment sau au întrebuințat în exces băuturi alcoolice este mai mare, comparativ cu lotul-martor.

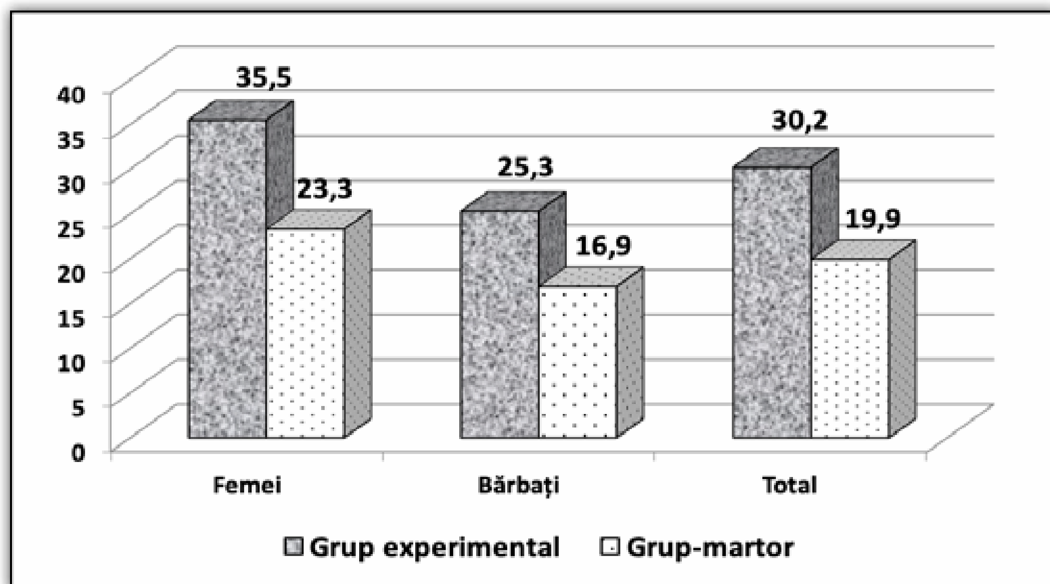


Figura 4.5. Ponderea persoanelor incluse în studiu care au acuzat stări de depresie și anxietate (%)

Rezultatele studiului demonstrează că stresorii psihosociali, direct sau indirect, pot favoriza apariţia AVC, manifestându-se ca factori de risc importanţi în geneza bolilor cerebrovasculare (BCV).

Particularităţile comparative de expunere la stresorii estimaţi, descrise în lucrarea de faţă, ne permit să conchidem că stresul psihosocial este un factor de risc major în geneza AVC și trebuie să fie studiat în continuare pentru a elabora direcţii, strategii și tehnici eficiente de diminuare a efectelor lui negative asupra sănătăţii. Problema stresului psihosocial este polivalentă, având tangenţe directe cu sferele economică, socială, culturală, educaţională și medicală. Evident că soluţionarea acestei probleme necesită abordare interdisciplinară și implicare multisectorială. Astfel, eficientizarea managementului persoanelor supuse stresului psihosocial prin consolidarea cooperării intersectoriale ar contribui considerabil la combaterea atât a *bolilor cerebrovasculare*, cât și a altor *maladii neinfecţioase* cu factori de risc comuni.

4.2. Impactul factorilor comportamentali în apariţia accidentului vascular cerebral

Conform estimărilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (WHO, 2014), din cele 56 milioane de decese înregistrate la nivel mondial, 38 milioane sunt cauzate de bolile netransmisibile, preponderent de maladiile cardiovasculare. Actualmente se consideră că epidemia bolilor netransmisibile este condiţionată în mare măsură de comportamentul persoanei [41].

Comportamentul omului exprimă stilul general de viaţă, raportul dintre condiţiile în care își duce traiul și condiţiile de activitate, precum și modelele individuale de comportament, determinate într-o anumită măsură de factorii socioculturali, de caracteristicile personale și cele educaţionale.

Elementele comportamentului pot fi:

- *sanogene*, care fortifică sănătatea;
- *patogene*, care prezintă un risc pentru dezvoltarea anumitor afecţiuni.

Comportamentul sanogen se educă încă din fragedă copilărie în cadrul familiei, ulterior în grădiniţe, școli, societate. El include comportamentul fără risc, abandonul fumatului și al drogurilor, activitatea fizică, regimul moderat al zilei, practicile igienice zilnice favorabile etc. Elementele patogene ale comportamentului sunt: fumatul, abuzul de alcool, narcomania, toxicomania, huliganismul, alimentaţia excesivă sau carenţială, practicile sexuale riscante, sedentarismul. Practicarea elementelor negative ale comportamentului determină un spectru larg de patologii umane, cum ar fi: bolile cardiovasculare, maladiile cronice pulmonare și digestive, afecţiunile de nutriţie și metabolism, bolile neoplazice, cele psihice, traumatismele, bolile sexual transmisibile etc.

Mai multe studii demonstrează că comportamentele cu risc pentru sănătate apar ca rezultat al stresului din mediul social [18]. Din cauza fenomenelor psihosociale complicate, la populaţie pot fi înregistrate

schimbări comportamentale nefavorabile, în special consumul de alcool și fumatul, care uneori sunt considerate greșit remedii antistres.

Comportamentele dăunătoare fac parte din grupa factorilor de risc modificabili, managementul cărora este esențial în profilaxia bolilor netransmisibile. De exemplu, peste 25% din bolile cardiovasculare ar putea fi evitate prin modificarea unui singur comportament nociv – fumatul. Astfel, conștientizarea mai profundă, atât la nivel individual, cât și la nivel populațional, a semnificației fiecărui factor comportamental ar condiționa o reducere importantă a morbidității și a mortalității provocate de maladiile civilizației, din care face parte și AVC.

Din totalitatea factorilor comportamentali, riscul cel mai mare în geneza AVC îi este atribuit fumatului, care este considerat un factor de risc independent în declanșarea maladiei date. Totodată, este necesar de menționat că impactul fumatului asupra sănătății este cel mai bine studiat și documentat. Totuși, în pofida faptului că lumea modernă este bine informată și conștientizează riscurile asociate fumatului, prevalența consumului de tutun practic rămâne neschimbată [32]. Conform estimărilor OMS (WHO, 2014), actualmente prevalența globală a fumătorilor maturi constituie în medie 22,0% (bărbați – 37,0%, femei – 7,0%), cu variații în limitele de 30-12% în funcție de regiunile OMS [40]. În Republica Moldova, în cadrul studiului STEPS (2013) s-a constatat că prevalența fumătorilor maturi constituie 25,3% (bărbați – 43,6%, femei – 5,6%), cu o pondere mai mare în grupa de vârstă de 18-44 de ani.

Efectele fumatului în declanșarea AVC sunt polivalente, direcționate spre modificarea vaselor și a hemodinamicii. Efectele vasculare ale tutunului se manifestă prin reducerea elasticității vasculare și creșterea rezistenței peretelui vascular, acestea favorizând **apariția aterosclerozei**. Efectele asupra hemodinamicii constau în majorarea valorilor de fibrinogen, hematocrit și agregarea trombocitelor, reducerea valorilor lipoproteinelor de densitate mare (HDL) [12].

Metaanaliza mai multor studii denotă că riscul de a face un AVC este de 2-4 ori mai mare la persoanele care fumează comparativ cu persoanele ce nu fumează. Totodată, renunțarea la fumat înseamnă o reducere semnificativă a riscului de accident vascular.

Rezultatele obținute în cadrul studiului actual denotă (*figura 4.6*) că mai mult de o treime dintre pacienții cu AVC au fumat până la eveniment (bărbați – 58,4%, femei – 3,3%), în lotul-martor (persoanele convențional sănătoase), această pondere a fost de 1,6 ori mai mică (bărbați – 37,0%, femei – 2,3%). Gradul de impact al fumatului în geneza bolilor netransmisibile, inclusiv a AVC, se corelează direct cu numărul de țigări utilizate zilnic și cu durata practicării fumatului.

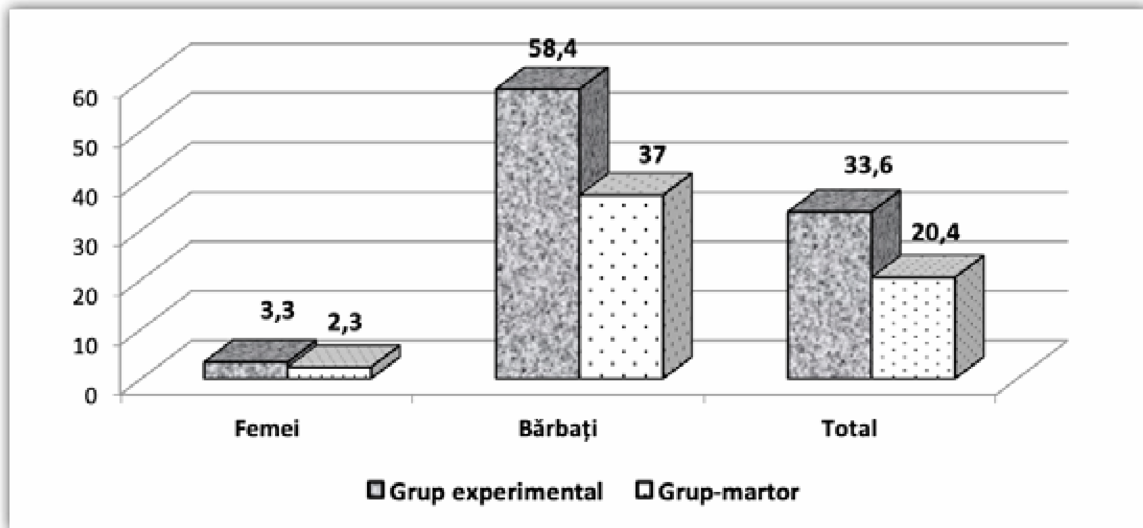


Figura 4.6. Ponderea fumătorilor în rândul persoanelor incluse în studiu (%)

Expunerea pasivă la fumul de țigară nu este mai puțin periculoasă pentru sănătate. În acest sens, 58,2% (femei – 47,6%, bărbați 30,1%) din bolnavii cu AVC examinați au recunoscut că frecvent sunt expuși pasiv la fumul de țigară (*figura 4.7*). La persoanele convențional sănătoase din grupul-martor acest procent a fost de 1,6 ori mai mic (femei – 30,1%, bărbați – 43,7%).

Tabelul 4.1. Procentul fumătorilor în funcție de numărul de țigări utilizate pe zi

Grupul	≤10 țigări	10-20 țigări	≥20 țigări
Experimental	44,7	40,4	14,9
Martor	51,7	38,6	9,6

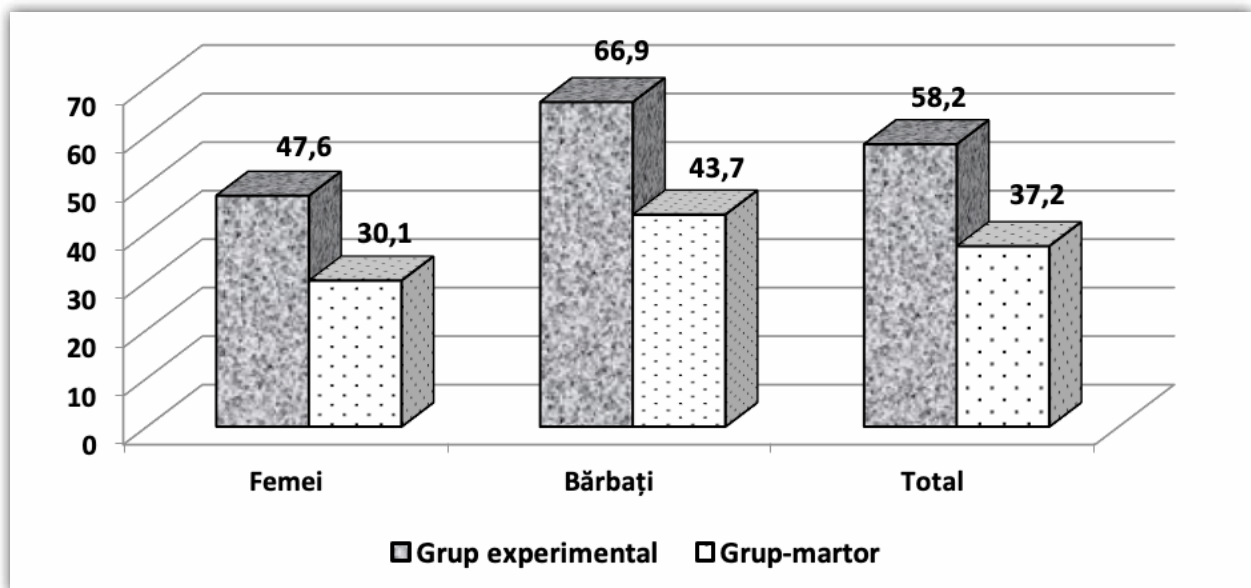


Figura 4.7. Ponderea persoanelor incluse în studiu expuse frecvent pasiv la fumul de țigară (%)

Estimând nivelul riscului relativ (RR) de apariție a AVC condiționat de consumul tutunului, s-a constatat că persoanele care fumează sau sunt pasiv expuse la fumul de țigară au un risc de 2,0 și, corespunzător, 2,3 ori mai mare de a face un AVC, comparativ cu persoanele nefumătoare (P<0,001).

Consumul excesiv de alcool este unul dintre cele mai periculoase vicii pentru societate și pentru sănătatea umană. Având efecte extrem de nocive, consumul abuziv de alcool, conform Organizației Mondiale a Sănătății, provoacă anual moartea a 2,5 milioane de persoane și constituie circa 4% din toate cazurile de deces la nivel mondial, făcând mai multe victime decât SIDA sau tuberculoza.

Actualmente, abuzul de alcool este un factor de risc recunoscut în geneza AVC. Dozele mari de alcool favorizează dezvoltarea hipertensiunii, provoacă hipercoagularea și tromboza cardiogenă [19]. Hipertensiunea, la rândul ei, duce la aterogeneză, necroză fibrinoidă și la formarea microanevrismelor, ceea ce provoacă slăbirea peretelui vascular [15].

Numeroase studii epidemiologice au demonstrat o relație de dependență între doza de alcool consumat și riscul de dezvoltare a accidentului vascular cerebral [29]. Astfel, într-un studiu prospectiv s-a constatat că consumul de peste 450 grame de alcool pe săptămână crește cu 60% riscul de AVC la bărbații de vârstă mijlocie [13]. O metaanaliză recentă a studiilor privind relația dintre alcool și accidentul vascular cerebral a constatat că consumul a peste 60 grame de alcool pe zi este asociat cu o majorare de 1,6 ori a riscului de accident vascular cerebral (AVC ischemic – de 1,7 ori, hemoragic – de 2,2 ori). În același timp, consumul sub 12 grame de alcool pe zi este asociat cu o scădere a acestei patologii severe. În unele cercetări, efectele protectoare ale alcoolului sunt arătate doar pentru vin, dar nu și pentru bere și băuturile spirtoase tari. Efectele protectoare ale vinului pot fi explicate, pe de o parte, prin polifenolii conținuți în acesta, care au proprietăți antioxidante, iar pe de altă parte – prin modul de consum. Vinul, de obicei, este consumat în doze mici, de regulă împreună cu alimente, pe când berea și băuturile tari sunt asociate deseori cu un mod de a consuma alcoolul orientat spre intoxicație.

Lucrarea de față a inclus și studii la acest capitol (*figura 4.8*), rezultatele cărora denotă că în medie 31,3% din pacienții cu AVC, până la eveniment, întrebuințau alcool în exces (femei – 15,2%, bărbați – 44,4%); la persoanele din lotul-martor această pondere a constituit 26,1% (femei – 13,5%, bărbați – 34,9%). Totodată, în acest sens este necesar de menționat că în lotul-martor ponderea persoanelor ce au recunoscut întrebuințarea băuturilor alcoolice, preponderent tari, a fost de 1,7 ori mai mică comparativ cu pacienții din lotul experimental. De asemenea, un număr mai mare de pacienții cu AVC au afirmat că până la eveniment nu au întrebuințat deloc băuturi alcoolice (26,6%). În cadrul studiului realizat s-a constatat că persoanele care consumă băuturi alcoolice în exces au un risc de 1,4 ori mai mare de a face un AVC, comparativ cu persoanele ce nu fac abuz de alcool (P<0,05).

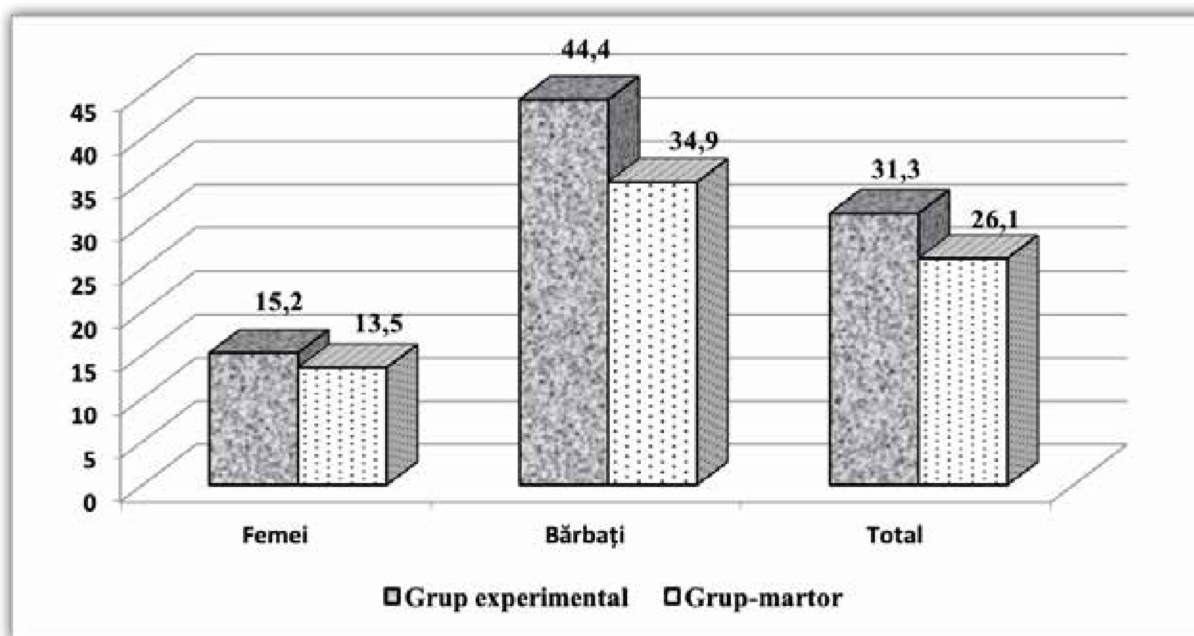


Figura 4.8. Procentul persoanelor incluse în studiu care au consumat alcool în exces (%)

Situația devine și mai alarmantă atunci când se constată că consumul de alcool se practică tot mai frecvent în rândul copiilor și al persoanelor tinere. În acest context trebuie de remarcat că cu cât mai fragedă este vârsta de inițiere a consumului de alcool, cu atât mai devastatoare sunt consecințele viciului, fiind cu mult mai grave decât la persoanele mature.

Prin Rezoluția WHA63.13, elaborată în 2010, sesiunea a 63-a a Adunării Generale Mondiale a Sănătății a aprobat *Strategia Globală de reducere a consumului dăunător de alcool* și a chemat țările-membre să preia și să realizeze această Strategie Globală în modul corespunzător. În contextul realizării Rezoluției, a fost elaborat *Planul european de acțiuni pentru reducerea consumului de alcool pe anii 2012-2020*, care este strâns legat cu măsurile de implicare prevăzute în *Planul de acțiuni cu privire la bolile neinfecțioase pentru anii 2012-2016* și cu noua politică europeană de ocrotire a sănătății – *Sănătatea-2020*. În aceste documente, lupta cu bolile netransmisibile și reducerea factorilor de risc sunt determinate ca unele din prioritățile Organizației Mondiale a Sănătății pe perioada 2012-2020.

Republica Moldova dispune de un cadru legal ce conține anumite aspecte privind reducerea consumului de alcool, care prevede, în condițiile legii, stabilirea și satisfacerea cerințelor consumatorilor și ridicarea culturii consumului producției alcoolice. Cu toate acestea, studii recente au demonstrat insuficiența politicilor publice și a acțiunilor menite să reducă constant și considerabil consumul de alcool, demonstrând și faptul că există deficiențe în implementarea și monitorizarea implementării cadrului legal existent și că acesta nu este pe deplin armonizat cu legislația Uniunii Europene (UE).

Situația creată în acest domeniu în Republica Moldova necesită elaborarea și aplicarea în continuare a măsurilor concrete privind reducerea consumului abuziv de alcool, dezvoltarea politicii cu privire la alcool

în contextul unei stări bune sociale, medico-sanitare și economice a societății, inclusiv îmbunătățirea situației prin crearea infrastructurii pentru realizarea acestor măsuri.

Lipsa activității fizice și regimul alimentar nesănătos produc dereglări energetice în organism, favorizând dezvoltarea hipercolesterolemiei și dislipidemiei, care prin afectarea vaselor sangvine pot declanșa anumite boli cerebrovasculare.

Sedentarismul astăzi este considerat o „epidemie" mondială, o sursă a majorității bolilor netransmisibile. În mediul urban, peste trei pătrimi din populație sunt sedentari, iar în mediul rural procentul acestora este în creștere. La nivel planetar, conform statisticilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), populația sedentară constituie 60%. În consecință, sedentarismul ocupă locul al patrulea într-un top al factorilor de risc de deces la nivel mondial, preponderent prin bolile cerebrovasculare.

Evaluând nivelul activității fizice la persoanele incluse în studiu (*figura 4.9*), am constatat că în medie 23,2% din bolnavii cu AVC (femei – 18,4%, bărbați – 27,9%), până la eveniment se aflau în mișcare mai puțin de două ore pe zi. În lotul-martor acest procent este de 4,5 ori mai mic (femei – 6,8%, bărbați – 2,9%).

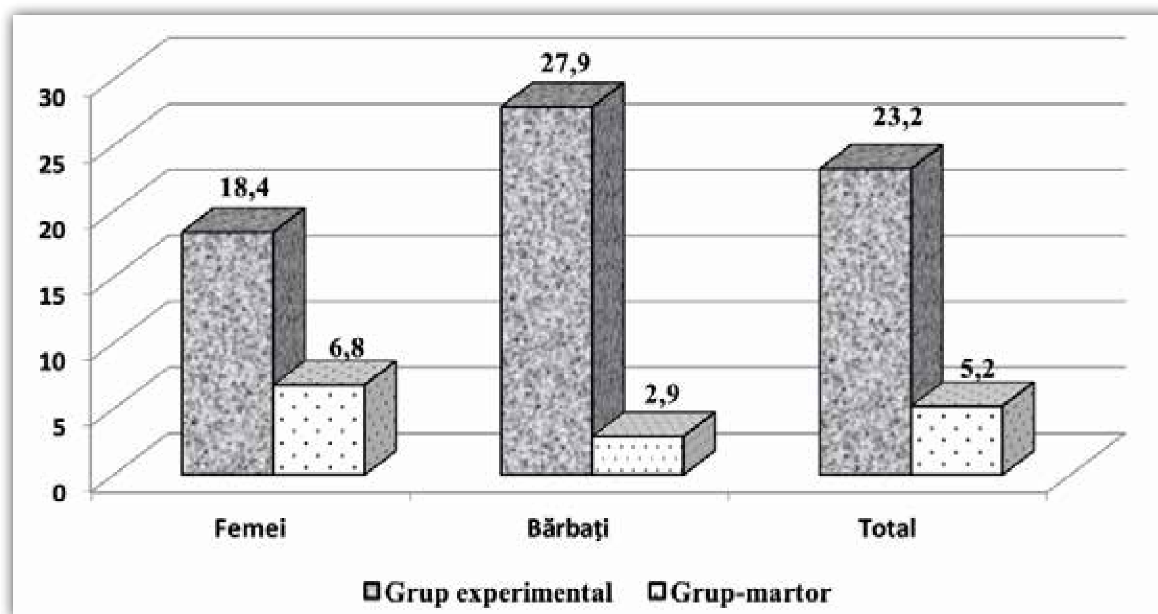


Figura 4.9. Ponderea persoanelor ce se află în mișcare mai puțin de două ore/zi (%)

Evaluarea regimului alimentar denotă că în medie 21,2% din bolnavii cu AVC se alimentau mai puțin de două ori pe zi, dintre care 21,9% bărbați și 20,4% femei. În lotul-martor, cota acestora a constituit în medie 18,9% (22,4% bărbați și 15,5% femei).

Evaluând caracterul alimentației la persoanele luate în studiu (*tabelul 4.2*), s-a constatat că în medie 12,3% din bolnavii cu AVC, până la eveniment, foloseau în alimentație foarte puține fructe și legume (lotul-martor – 10,4%). Dintre bolnavi, 44,0% preferau în alimentație carnea grasă (în lotul-martor – 29,4%) și peste jumătate din pacienți consumau mai frecvent alimente prăjite sau afumate.

Tabelul 4.2. Caracterul alimentației la persoanele incluse în studiu (%)

Deprinderi alimentare	Femei		Bărbați		Total	
	Bolnavi	Martori	Bolnavi	Martori	Bolnavi	Martori
Rar consumă legume/fructe	8,8	4,1	15,9	6,3	12,3	10,4
Consumă carne grasă	35,9	28,7	50,6	30,1	44	29,4
Consumă bucate prăjite/afumate	42,3	30,1	70,9	51,1	58	40,6

Aproape o jumătate din bolnavii investigați (47,3%) au recunoscut (*figura 4.10*) că până la accident preferau bucatele sărate (54,2% bărbați și 38,3% femei), iar 34,6% au recunoscut că mâncau în exces dulciuri (37,1% bărbați și 51,5% femei). În lotul-martor, procentul lor este de circa 1,4 ori mai mic. Riscul de a face un AVC la persoanele cu alimentație nesănătoasă a fost de circa 1,1-1,9 ori mai mare decât la persoanele cu o alimentație echilibrată (P<0,05).

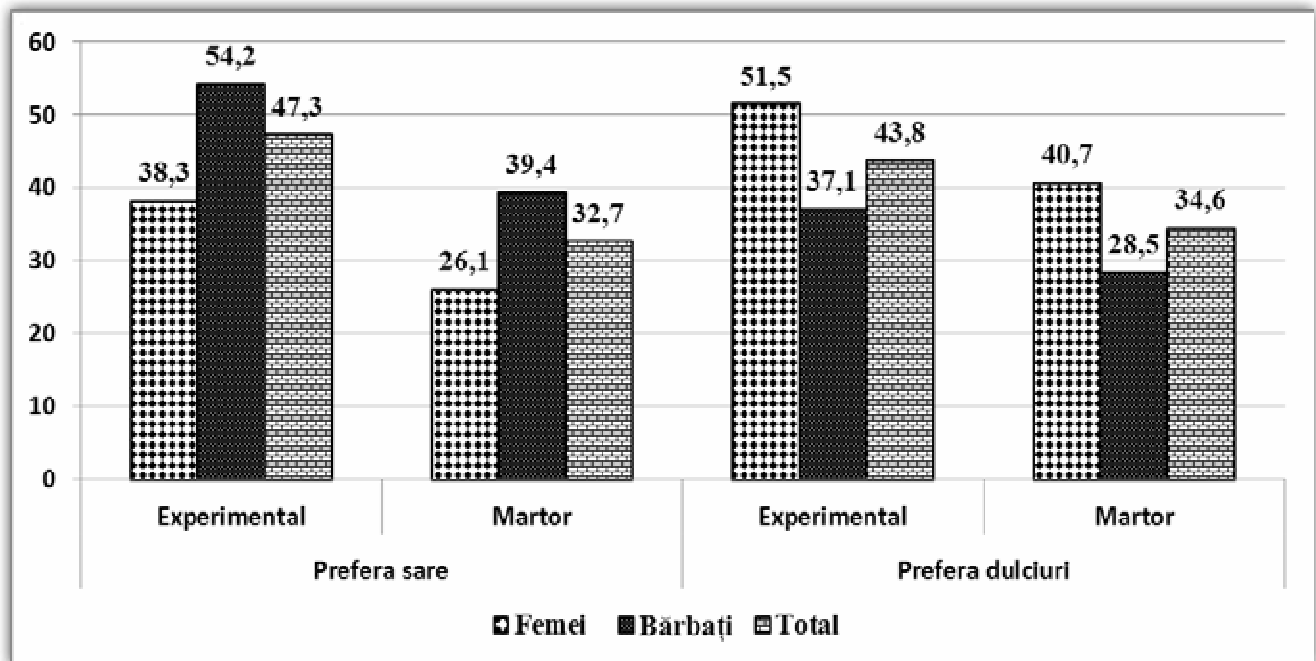


Figura 4. 10. Ponderea persoanelor ce preferă bucatele sărate și dulciurile (%)

Deși există mai mulți factori ce pot condiționa apariția afecțiunilor cardiovasculare, inclusiv AVC, stilul de viață pe care îl adoptă persoana joacă un rol extrem de important. Sedentarismul, alimentația nesănătoasă și neechilibrată, deprinderile nocive pot amplifica riscul de boli cardiovasculare. Așadar, este importantă adoptarea unui regim alimentar echilibrat, care să conțină toate componentele esențiale – proteine, lipide, glucide, vitamine și săruri minerale, precum și abandonarea obiceiurilor dăunătoare și a sedentarismului.

4.3. Factorii de risc ocupaţionali în geneza accidentului vascular cerebral

Factorii de risc ce conduc la apariția bolilor cerebrovasculare, inclusiv a accidentelor vasculare cerebrale, au fost parțial studiați, dar efectele expunerii la anumite noxe profesionale au fost subestimate până în prezent [6]. Neglijarea factorilor ocupaționali în declanșarea bolilor cardiovasculare, în special a celor cerebrovasculare, a AVC deseori a avut drept consecință asocierea acestui grup de maladii severe, în mod tradițional, cu îmbătrânirea.

Totuși, ultimele studii efectuate în mai multe țări demonstrează că, în 20 de ani, numărul de AVC a crescut cu 25,0% la persoanele apte de muncă, cu vârsta între 20 și 64 de ani [9]. Mai mulți cercetători menționează că în ultimele decenii persistă o tendință de majorare a ratelor de invaliditate ca urmare a maladiilor cardiovasculare, în special în rândul persoanelor relativ tinere, având un impact socioeconomic major [44]. Acest fapt, indiscutabil, actualizează rolul factorilor profesionali în apariția afecțiunilor menționate, ale căror efecte sunt puțin studiate.

Din totalitatea factorilor profesionali, cei mai răspândiți și caracteristici pentru majoritatea ramurilor economiei naționale sunt: *stresul ocupațional*, factorii *fizici* și cei *chimici*.

În secolul XXI, procesul de muncă deseori include un mediu cu un ritm rapid, dinamic, dar și foarte stimulator, care aduce un număr mare de beneficii și oportunități celor care sunt implicați în el. În același timp, cerințele în continuă schimbare din sfera muncii, cu tehnologii avansate, dar și complicate, cu probleme legate de securitatea locurilor de muncă, creează o serie de riscuri psihosociale noi, care pot crește nivelul de stres profesional, mai ales pentru cei care lucrează sub presiune [26].

Experții Administrației pentru Sănătate și Siguranța Muncii din Statele Unite ale Americii au declarat stresul ca factor de risc la locul de muncă în urma unui studiu efectuat la Universitatea Yale, care a arătat că aproape 30% din adulții care lucrează se simt extrem de stresați de locul de muncă. Actualmente, conform datelor statistice, stresul profesional afectează 1 din 4 angajați ai Uniunii Europene, fiind responsabil pentru apariția afecțiunilor cardiovasculare la 16% din totalul bărbaților și la 22% din totalul femeilor. Aceste persoane suferă în prezent de afecțiunile menționate, fapt ce conduce la pierderi anuale de circa 20 miliarde de euro [1].

Stresul provoacă episoade de angină pectorală, tulburări de ritm, accelerează apariția accidentelor vasculare cerebrale și a infarctului miocardic. Tensiunea psihologică la locul de muncă, îndeosebi cea intensă și de durată, duce la activarea sistemului nervos simpatic și, pe parcursul timpului, provoacă apariția și agravarea sindromului metabolic – obezitate, hiperglicemie, hiperinsulinemie și un profil lipidic crescut [6]. De aceea, majoritatea savanților consideră că prevenirea stresului in muncă rămâne o problemă care trebuie să stea în atenția tuturor celor responsabili: a medicului de medicina muncii, a angajatorului, a inginerului de securitatea muncii și, evident, a fiecărui salariat în parte.

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru privind impactul factorilor ocupaționali denotă că în 45,2% din cazuri, AVC a apărut ca rezultat al unui stres emoțional, iar în 22,9% cazuri – ca urmare a efortului fizic excesiv. Acest fapt demonstrează impactul prioritar al factorilor psihosociali de producție în declanșarea accidentelor vasculare cerebrale prin inducerea stărilor stresante.

Cele mai răspândite cauze ale stresului ocupațional, confirmate de angajații ce au suportat un AVC (*figura 4.11*), sunt: incompatibilitatea cu tipul de activitate desfășurat, relațiile de conflict la serviciu, remunerarea inechitabilă, suprasolicitările în activitate, condițiile de lucru periculoase.

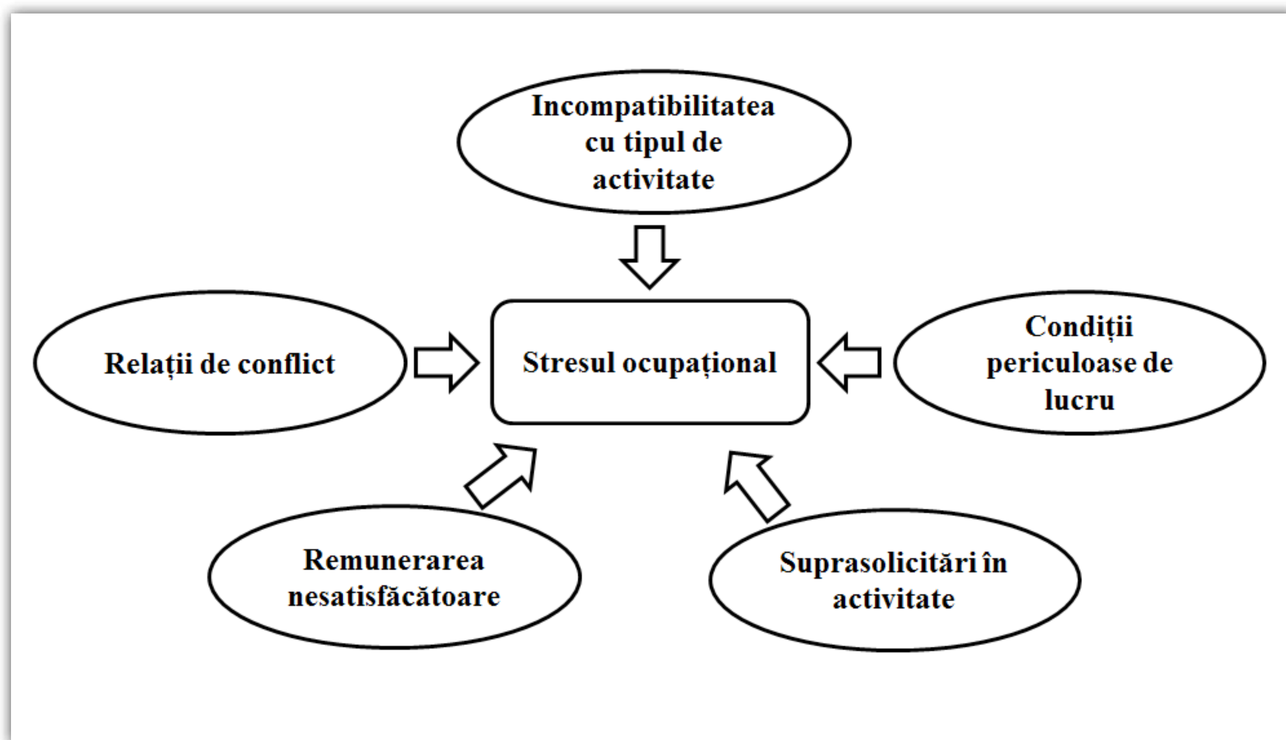


Figura. 4.11. Cauzele prioritare ale stresului ocupațional

Incompatibilitatea cu tipul de activitate, generată de incapacitatea de a face față exigențelor specifice profesiei practicate, din motivul că solicitările activității depășesc capacitățile individuale ale lucrătorului, poate provoca nemulțumire exprimată, stare de epuizare, cu efecte grave asupra stării de sănătate a lucrătorului, manifestate prin creșterea riscului de apariție a stresului cronic. Cauzele apariției situațiilor de încordare permanentă ca urmare a incompatibilității cu tipul de activitate pot fi fiziologice sau generate de lipsa cunoștințelor, a aptitudinilor din motivul nivelului de studii scăzut. În aceste cazuri, angajatul este nemulțumit de profesie, dorind mereu să-și schimbe locul de muncă.

Astfel, am constatat că la multe persoane intervievate, nivelul scăzut al studiilor sau lipsa acestora, în special a celor profesionale, cauzează apariția situațiilor frecvente de suprasolicitare mentală, care favorizează instituirea stărilor stresante permanente, cu impact major asupra sănătății angajaților.

În cazul cercetării noastre, un număr mai mare de pacienți cu AVC care au activat fără a avea studii profesionale (*figura 4.12*) se atestă în sferele: agrară (94,2%), comunală (82,3%), de transport (65,7%), de construcții (53,6%) și industrială (51,3%), iar numărul cel mai mic de persoane cercetate care au recunoscut lipsa studiilor s-a înregistrat în ramura energetică (11,3%) și în sfera intelectuală (10,6%). Astfel, din toate persoanele luate în cercetare care au suportat un AVC, 57,4% au menționat lipsa studiilor profesionale drept cauză de insatisfacție.

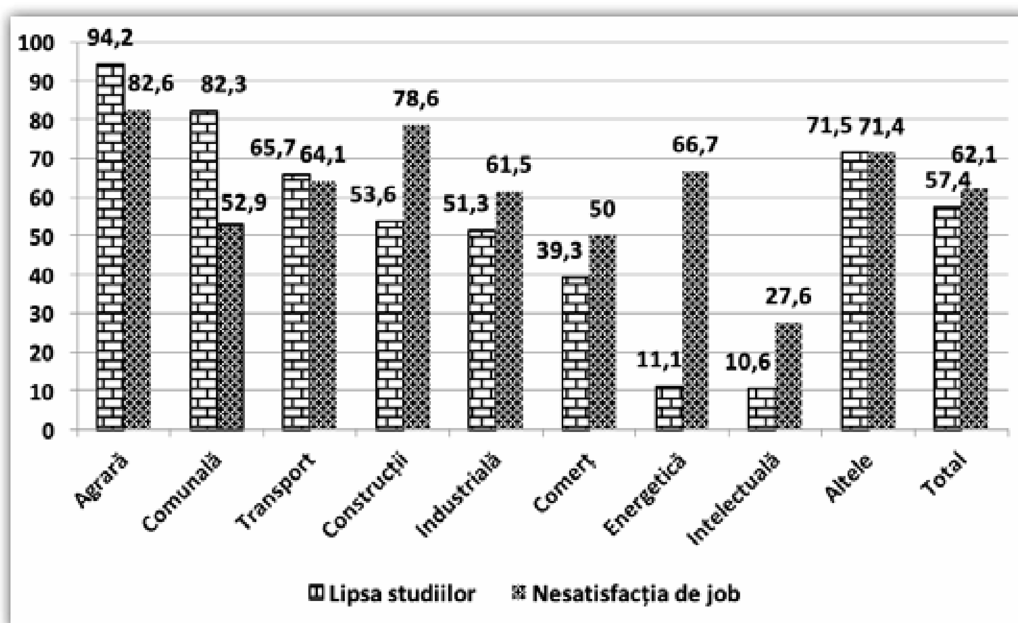


Figura 4.12. Ponderea pacienților cu AVC fără studii medii speciale și nesatisfăcuți de activitatea profesională, în funcție de sfera de activitate (%)

Lipsa studiilor indicată de persoanele intervievate este un indice care, în mare măsură, se corelează direct cu nivelul de satisfacție de activitățile profesionale desfășurate. Astfel, din totalitatea pacienților intervievați, 62,1% nu sunt satisfăcuți de activitatea lor profesională, cele mai mari cote în acest sens înregistrându-se în sferele: agrară (82,6%), de construcții (78,6%), energetică (66,7%), de transport (64,1%) și industrială (61,5%), iar cele mai mici – în sfera intelectuală (27,6%).

O altă cauză a apariției stărilor stresante la locul de muncă sunt conflictele frecvente cu administrația sau cu colegii de serviciu (*figura 4.13*).

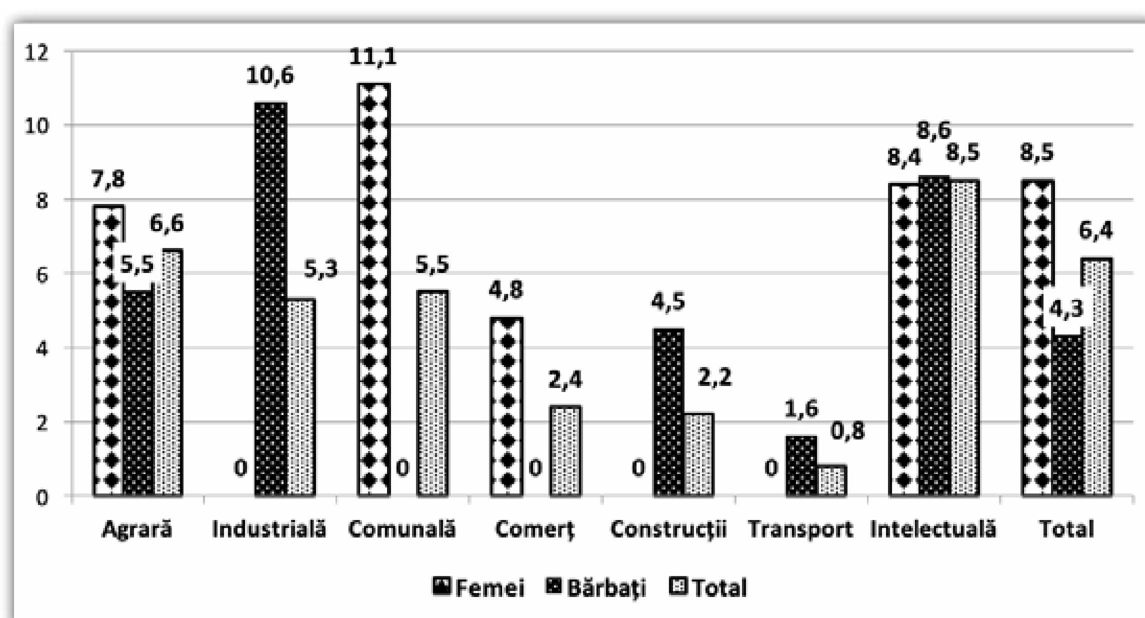


Figura 4.13. Procentul pacienților cu AVC care au raportat situații de conflict la serviciu (%)

Din totalul pacienților cercetați, 6,4% au confirmat că până la declanșarea AVC aveau conflicte permanente la serviciu cu colegii sau cu administrația (femei – 8,5%, bărbați – 4,3%). Persoanele care au raportat situații frecvente de conflict activau în sferele: intelectuală (8,5%), agrară (6,7%), comunală (5,6%) și industrială (5,3%). Cei mai mulți bărbați care au acuzat situații permanente de conflict la serviciu activau în industrie (10,6%) și în sfera intelectuală (8,6%), iar femeile – în domeniile: comunal (11,1%), intelectual (8,4%) și agrar (7,8%). Conform spuselor pacienților, stările de conflict le provoacă un disconfort emoțional și o tensiune amenințătoare, care deseori depășesc capacitatea lor individuală de adaptare.

Suprasolicitările frecvente în activitatea profesională (*figura 4.14*), condiționate de deficiențele organizatorice, induc apariția timpurie a surmenajului și a stărilor stresante. Ponderea cea mai înaltă a pacienților cu AVC care au recunoscut că deseori erau epuizați din cauza suprasolicitărilor fizice în activitatea lor s-a înregistrat în sferele: energetică (66,6%), de construcții (64,3%) și agrară (58,0%), urmate de domeniile: comunal (41,2%), de transport (36,0%) și industrial (32,1%).

Cele mai mici valori privind suprasolicitările fizice s-au înregistrat în domeniul comerțului (14,3%) și în sfera intelectuală (6,4%).

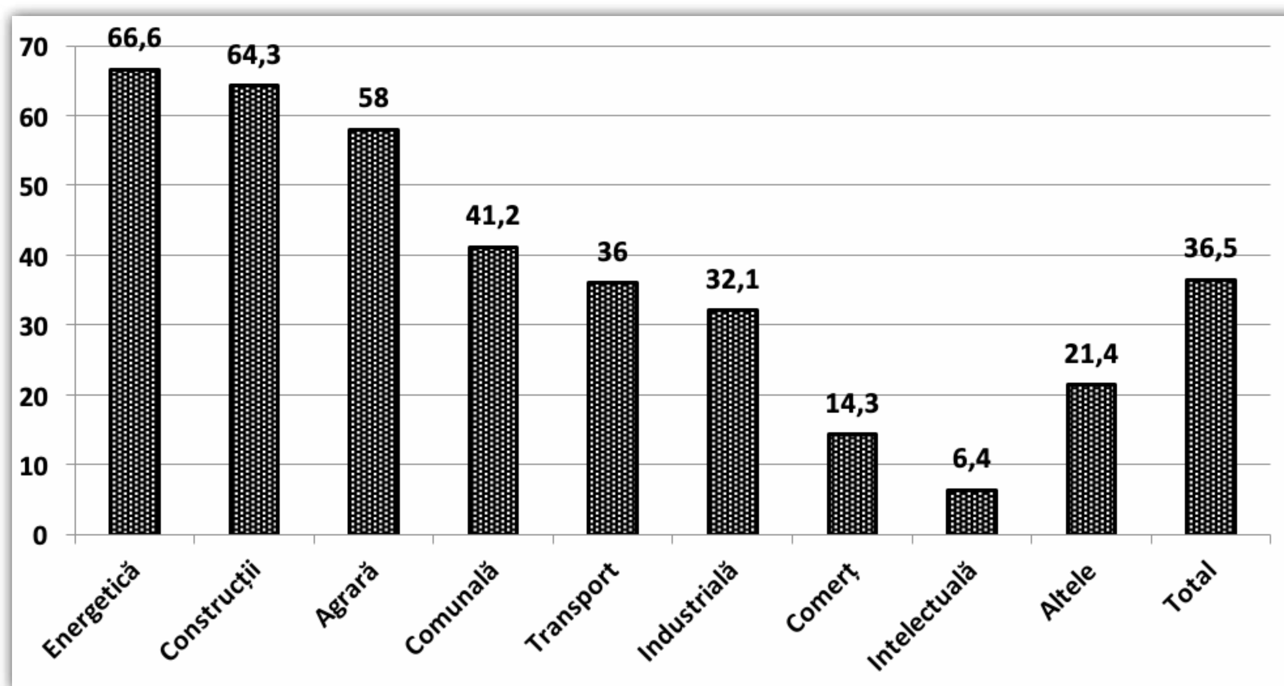


Figura 4.14. Ponderea pacienților ce au confirmat suprasolicitări fizice la locul de muncă (%)

Suprasolicitări intelectuale frecvente au raportat 23,7% din pacienții intervievați, ponderea cea mai mare fiind înregistrată la persoanele care activau în sferele: intelectuală (51,1%), de comerț (33,6%) și energetică (33,3%).

Un alt factor, ce condiționează apariția stărilor stresante la angajați este nivelul mic de remunerare a muncii. Astfel, în cadrul studiului s-a constatat că doar 23,2% din persoanele investigate sunt satisfăcute de remunerarea muncii lor (*figura 4.15*).

Un procent mai mic de media menționată s-a înregistrat în sferele: comunală (5,9%), energetică (11,1%), agrară (14,5%), de transport (18,8%), de construcții (21,4%) și industrială (21,8%). Cea mai înaltă pondere a persoanelor cu AVC satisfăcute de remunerarea muncii s-a înregistrat în sectoarele intelectual (42,6%) și de comerț (46,4%). De asemenea, s-a constatat că la femei stările stresante condiționate de salarizarea mică sunt mai frecvente decât la bărbați.

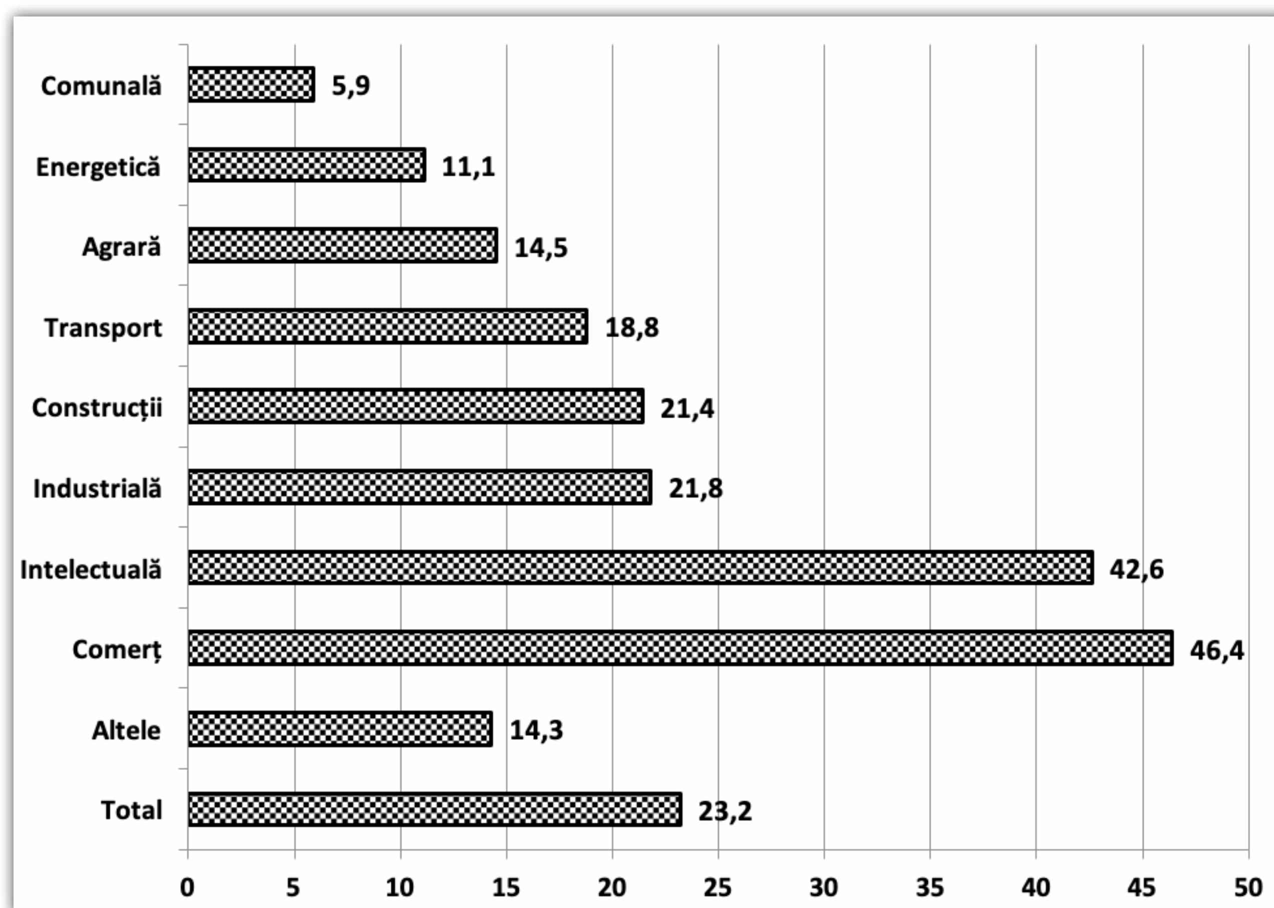


Figura 4.15. Ponderea persoanelor ce sunt satisfăcute de remunerarea muncii (%)

Rezultatele studiului la compartimentul dat demonstrează cu certitudine impactul factorilor psihosociali de producție în apariția bolilor cerebrovasculare, inclusiv a AVC, prin dezvoltarea stărilor stresante, argumentând necesitatea elaborării și implementării direcțiilor și a strategiilor de evaluare și dirijare a factorilor menționați. În acest context se propune elaborarea și aplicarea instrumentelor utile și a indicatorilor standardizați de evaluare, de diagnostic și de supraveghere a factorilor psihosociali. Este necesară sensibilizarea și responsabilizarea angajatorilor, precum și a specialiștilor din domeniul sănătății publice în acest sens.

Alți factori favorizanți secundari, care participă la producerea bolilor cerebrovasculare împreună cu factorii etiologici neprofesionali, sunt unele noxe profesionale precum zgomotul, vibrațiile, temperaturile extreme, care trebuie luate în considerație [2]. Cunoștințele existente privind efectele acestor factori asupra organismului uman denotă rolul lor incontestabil în apariția afecțiunilor menționate.

Conform datelor Serviciului de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice (SSSSP) privind monitorizarea obiectivelor și a locurilor de muncă la capitolul microclimat, se constată o pondere medie pe țară de neconformitate de 14,9%.

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru (*figura 4.16*) denotă că, în timpul activității profesionale, au fost expuși la temperaturi extreme înalte sau joase 35,3% și, corespunzător, 37,3% din pacienții cu AVC examinați. Ponderea cea mai mare a bolnavilor cu AVC care au confirmat expunerea la temperaturi extreme înalte în timpul activității profesionale s-a înregistrat în sferele: agrară (73,9%), de construcții (50,0%), de transport (45,3%) și comunală (35,3%). Nu au fost reclamații privind expunerea la temperaturi ridicate din partea pacienților care până la AVC au activat în sferele intelectuală și energetică. Practic aceeași pondere ca și în cazul expunerii la temperaturi ridicate a fost caracteristică și pentru nivelul de expunere a pacienților cu AVC, în cadrul activității profesionale, la temperaturi extreme joase.

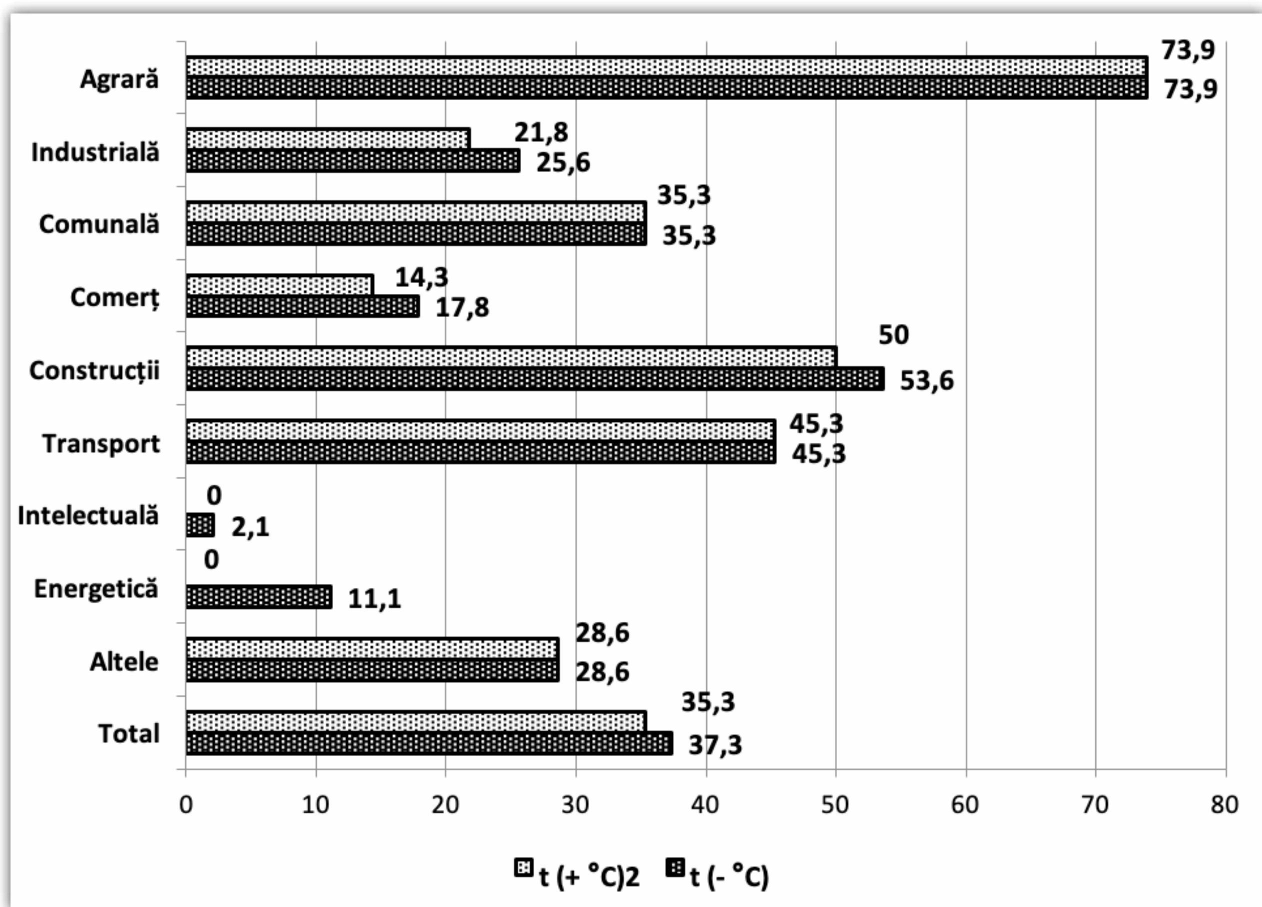


Figura 4.16. Expunerea bolnavilor, în cadrul activității profesionale, la temperaturi extreme, în funcție de ramurile economiei naționale (%)

Temperatura ridicată și radiațiile calorice crescute produc, la muncitorii care lucrează timp îndelungat în aceste condiții, tulburări cronice la nivelul aparatului cardiovascular precum: hipertensiune, miocardiopatii, ateroscleroză, iar expunerea de durată la temperaturi scăzute produce leziuni ischemice în sistemul circulator [6].

De asemenea, datele din literatura de specialitate denotă că temperaturile extreme amplifică impactul negativ al acțiunii zgomotului și a vibrației asupra sistemului cardiovascular. Ponderea obiectivelor ce au prezentat depășiri ale nivelului de zgomot la locul de lucru constituie în medie pe țară 15,3%. Cu regret, în majoritatea unităților administrativ-teritoriale ale republicii nu se efectuează investigații ale nivelului vibrației la locul de muncă, fapt ce nu permite de identificat cu certitudine numărul mediu pe țară al obiectivelor neconforme la parametrul dat. Conform datelor SSSSP, ponderea cea mai înaltă a obiectivelor neconforme cerințelor sanitare privind nivelul zgomotului s-a înregistrat în sferele: de construcții (28,7%), agrară (24,7%), industrială (15,3%) și de transport (6,0%).

Rezultatele studiului nostru denotă că din numărul total al persoanelor cercetate, 20,3% au acuzat expunerea permanentă la niveluri înalte de zgomot (*figura 4.17*). În cele mai frecvente cazuri, pacienții cu AVC expuși zgomotului puternic până la accident au activat în ramurile: de transport (46,9%), de construcții (32,1%), industrială (25,6%) și energetică (22,2%). Pacienții care au activat în sferele intelectuală, de comerț și comunală au fost expuși cel mai puțin la factorul menționat. Impactul negativ al acestui factor se explică prin faptul că el produce dezechilibre în sistemul nervos central și modificări ale hemostazei, contribuie la creșterea nivelurilor plasmatice ale lipidelor, la majorarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale [2].

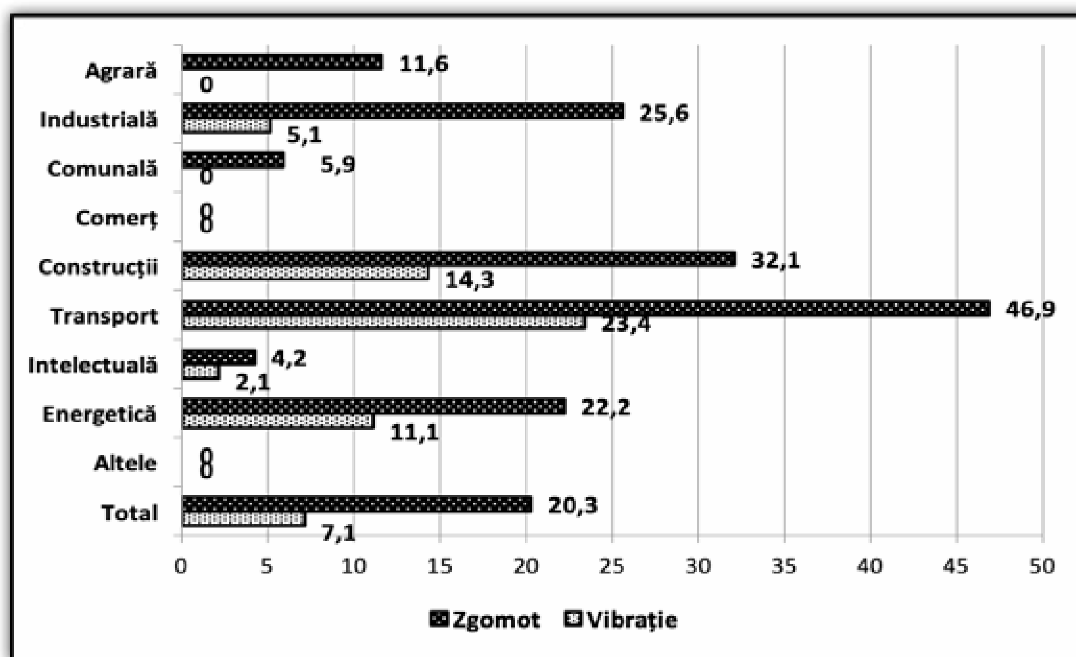


Figura 4.17. Expunerea bolnavilor, în cadrul activității profesionale, la zgomot și vibrație în principalele ramuri ale economiei naționale (%)

Expunere la niveluri înalte ale vibrației au indicat 7,1% din respondenți, valori mai mari înregistrându-se în ramurile: de transport (23,4%), de construcții (14,3%) și energetică (11,1%), iar cele mai mici valori au fost caracteristice pentru sferele comunală, agrară și de comerț, unde niciun bolnav nu a acuzat expunerea la acest factor nociv. Datele din literatură denotă că vibrațiile mecanice acționează direct asupra sistemului vascular local, provocând apariția unei hipertonii vasculare [6, 24].

Analiza indicelui de corelație între factorii menționați și incidența prin AVC demonstrează existența unor interdependențe directe medii cu nivelul expunerii la zgomot (r=0,40), la temperaturi extreme înalte sau joase (respectiv, r=0,38 și r=0,36) și la vibrație (r=0,17), (*tabelul 4.3*).

Tabelul 4.3. Valorile indicilor de corelație între factorii fizici de producție și maladiile antecedente AVC, inclusiv accidentul vascular

Factorii fizici	AVC	HTA	Diabet	B. cardiace	Obezitate
Zgomot	0,40	0,50	0,14	0,20	0,19
Vibrație	0,17	0,25	0,03	0,02	0,20
Temperaturi extreme înalte	0,38	0,65	0,43	0,61	-0,3
Temperaturi extreme joase	0,36	0,62	0,38	0,66	-0,31

Totodată, s-a determinat nivelul de corelație a indicilor factorilor estimați cu indicii morbidității prin maladiile antecedente accidentului vascular cerebral. Astfel, s-a constatat că nivelurile de zgomot neconforme normelor sanitare au corelat direct cel mai puternic cu incidența prin HTA (r=0,50) și s-a înregistrat o corelație directă mică cu bolile cardiace (r=0,20) și cu diabetul zaharat (r=0,14). Expunerea pacienților cercetați la vibrație a corelat direct moderat cu HTA (r=0,25) și cu obezitatea (r=0,20). Cele mai mari valori ale indicelui de corelație s-au înregistrat între frecvența maladiilor antecedente AVC și nivelul de expunere la temperaturi extreme înalte sau joase. Astfel, incidența prin HTA și bolile cardiace a corelat direct puternic atât cu nivelul de expunere la temperaturi extreme înalte (respectiv, r=0,65 și r=0,61), cât și cu cel de expunere la temperaturi extreme joase (corespunzător, r=0,62 și r=0,66). Este de menționat că dacă temperaturile extreme înalte prezintă valori mai mari ale indicelui de corelație cu HTA, atunci temperaturile extreme joase se corelează direct mai puternic cu bolile cardiace. De asemenea, temperaturile extreme au avut interdependențe directe medii și cu incidența prin diabet zaharat (temperaturile extreme înalte – r=0,43, cele joase – r=0,38). La evaluarea corelațiilor dintre factorii fizici de producție și incidența provocată de obezitate la bolnavii cu AVC, s-au obținut valori directe mici ale indicelui estimat cu nivelul de expunere la zgomot și de vibrație (respectiv, r=0,19 și r=0,20) și interdependențe indirecte medii cu nivelul de expunere la temperaturi extreme înalte sau joase (corespunzător, r= -0,30 și r= -0,31).

Rezultatele obținute evidențiază rolul etiologic al factorilor fizici de producție în bolile cerebrovasculare, care împreună cu alți factori pot induce, direct sau indirect, stări severe, cum ar fi AVC. Așadar, la elaborarea direcțiilor și a măsurilor de prevenție a maladiilor cerebrovasculare trebuie de luat în considerație și factorii menționați.

Condițiile de muncă ale angajaților de multe ori se caracterizează prin poluarea aerului cu diferite substanțe chimice. Peste 50.000 de substanțe și preparate chimice potențial dăunătoare ajung la locurile de munca ale lucrătorilor. Anual sunt introduși în fabricație alți 500 de agenți chimici noi, deoarece, pentru a fi competitivă, industria are nevoie în permanență de materiale noi. Expunerea la agenții chimici deseori este

plătita scump. Organizația Internațională a Muncii estimează că din totalul de peste 2 milioane de decese care au loc anual, 439 de mii sunt cauzate de chimicale, iar din cele 160 milioane de cazuri de boli profesionale, 35 de milioane de asemenea sunt provocate de expunerea la agenții chimici.

În general pe Republica Moldova, ponderea de neconformitate a aerului zonei de muncă la parametrii chimici constituie în medie 6,4%. Analiza rezultatelor investigațiilor de laborator ale aerului zonei de lucru la obiectivele din unele ramuri ale economiei naționale (industrială, de transport, de construcții) denotă o scădere a numărului de probe neconforme la conținutul de pulberi și aerosoli care nu corespund normativelor sanitare, și invers – o creștere a acestora în sferele agrară, energetică și comunală.

În studiul realizat de noi (*figura 4.18*), din totalul pacienților intervievați, 53,4% au lucrat în condiții în care agenții chimici depășeau cu mult concentrația maximal admisibilă (CMA). Astfel, cea mai mare pondere a bolnavilor cu AVC care anterior au fost supuși factorilor chimici de producție au activat în agricultură (79,7%), transporturi (76,6%), construcții 75,0%) și industrie (56,4%).

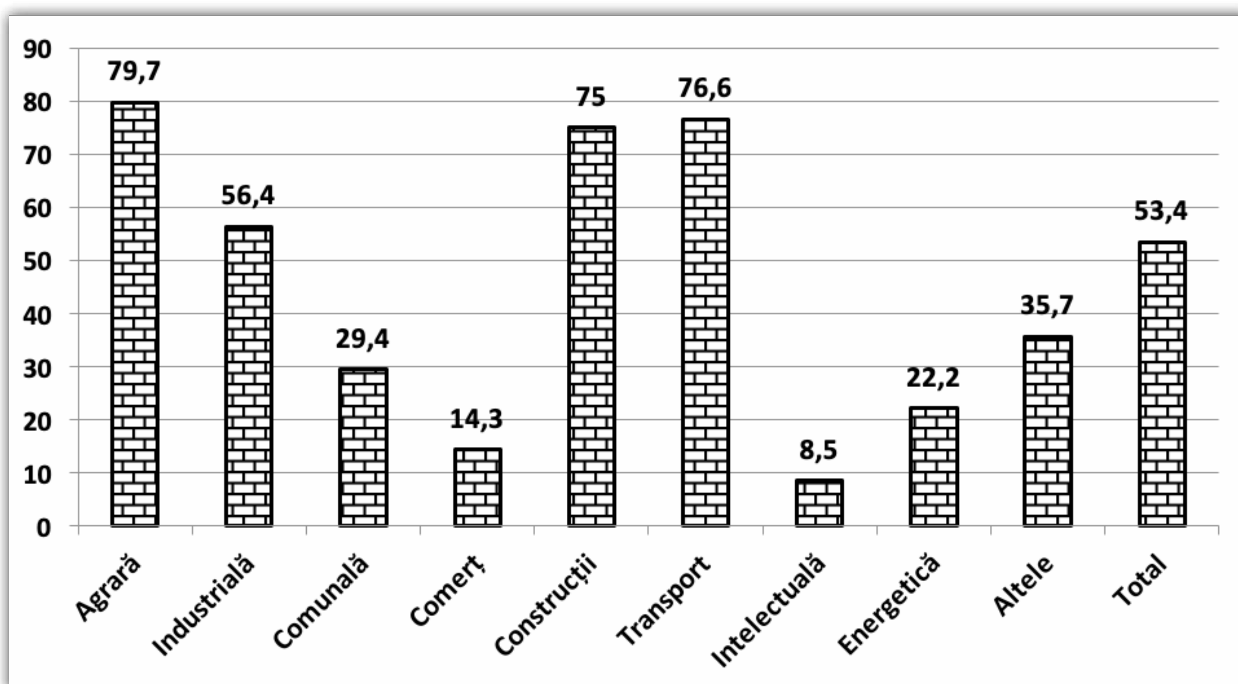


Figura 4.18. Ponderea bolnavilor cu AVC care au confirmat expunerea la factori chimici (%)

Cei mai frecvenți poluanți chimici la care au fost expuse, în cadrul activității profesionale, persoanele incluse în studiu (*figura 4.19*) până la apariția AVC au fost pulberile (34,7%), pesticidele (16,7%), gazele de eșapament (11,3%) și solvenții organici (5,6%). La concentrații sporite de pulberi mai frecvent au fost supuși angajații din sectoarele de construcții, agrar și de transport; la pesticide au fost expuși preponderent cei din sectorul agrar, la solvenți organici – lucrătorii din agricultură, iar la gaze de eșapament – preponderent persoanele angajate în ramura de transport.

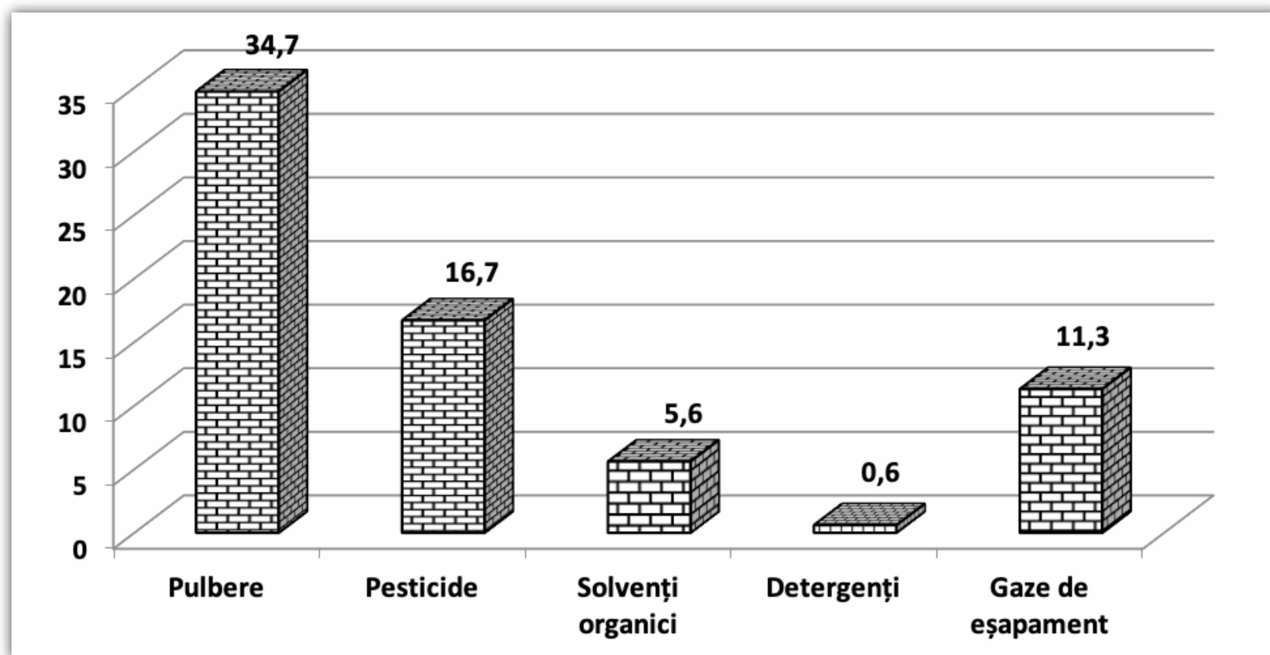


Figura 4.19. Ponderea poluanților chimici la care au fost expuși pacienții cu AVC luați în studiu (%)

Conform datelor raportate de centrele de sănătate publică (CSP) teritoriale, în structura agenților chimici de producție ce depășesc concentrația maximal admisibilă pe primul loc se află pulberile și amoniacul, care integral pe țară au demonstrat depășiri ale CMA în 9,9% și, corespunzător, 9,4% din obiectivele investigate; pe locul doi se plasează metalele toxice (7,0%), urmate de aldehida formică (3,9%), solvenții organici (3,1%), aerosolii la procesul de sudare (2,9%), dioxidul de sulf (1,6%) și acizii organici sau neorganici (1,4%).

4.4. Riscurile asociate cu calitatea factorilor de mediu în apariţia accidentului vascular cerebral

Conform evaluării efectuate de Organizația Mondială a Sănătății, în anul 2012, cu privire la povara bolilor condiționate de poluarea aerului atmosferic, aproximativ 7 milioane de cazuri de decese premature au fost asociate cu acest factor. Marea majoritate (circa 80%) a deceselor provocate de poluarea aerului atmosferic sunt cauzate de bolile cardiovasculare (dintre care boala ischemică a cordului constituie 40% sau 1505 mii decese, iar AVC – 39.9% sau 1485 mii decese) [38]. Un studiu recent efectuat în domeniul vizat demonstrează că de 20% din decesele de boală ischemică și AVC sunt responsabile pulberile fine din aerul atmosferic [31]. De asemenea, există date ce demonstrează unele dependențe directe între poluarea aerului cu aldehida formică, bioxid de azot, dioxid de sulf, azot și incidența prin bolile cardiovasculare [17].

Actualmente există multiple studii ce au determinat o dependență indirectă între gradul de mineralizare a apei și bolile sistemului circulator [43, 45]. Majoritatea cercetătorilor susțin ipoteza că o concentrație sporită de Ca și Mg în apa potabilă poate reduce maladiile circulatorii [10, 21]. Importanța durității apei pentru sănătatea populației a fost evidențiată pentru prima dată la sfârșitul anilor 1950 de către chimistul japonez Kobayashi, care a demonstrat prin analiză epidemiologică o rată mai înaltă a mortalității prin accident vas-

cular cerebral în regiunile cu apă mai puțin dură, și viceversa: în regiunile cu apă mai bogată în ioni de Ca și Mg, morbiditatea prin bolile cerebrovasculare prezenta valori mai mici. Această concluzie ulterior a fost confirmată și de savanți din alte țări, precum Suedia, Scoția, Canada, Rusia, Ungaria, România etc. [35]. Totodată, există ipoteze că nu ionii de Ca și Mg au un rol protector în bolile cardiovasculare, ci alte elemente minerale, a căror dizolvare în apă depinde de gradul de mineralizare și care ar favoriza dezvoltarea bolilor respective [30].

Studiile efectuate până în prezent, atât la nivel mondial, cât și la nivel național, demonstrează cu certitudine existența dependențelor între maladiile sistemului circulator și gradul de mineralizare a apei potabile. Totodată, nu sunt clar definiți indicii mineralizării apei care ar prezenta risc sporit de apariție a bolilor circulatorii. Cercetările existente în acest domeniu sunt fragmentare, unilaterale și de multe ori cu rezultate contradictorii.

Astfel, putem conchide cu certitudine că există relații evidente între bolile cardiovasculare, inclusiv AVC, și indicii calității apei potabile, precum și cei ai calității aerului atmosferic. Dar insuficiența studiilor la acest capitol, în special pe plan național, efectuate până la ora actuală nu permite luarea unor decizii în elaborarea măsurilor de prevenție.

Pentru evidențierea relațiilor existente între indicii calității aerului atmosferic și morbiditatea prin AVC, au fost procesate și analizate datele statistice de la Agenția Națională de Sănătate Publică (ANSP) și de la Serviciul Hidrometeorologic de Stat pentru trei localități luate în studiu.

Conform datelor ANSP, în ultimii trei ani s-au înregistrat depășiri ale CMA pentru șapte substanțe: dioxid de azot, particule în suspensii, ozon, monoxid de carbon (CO), dioxid de sulf (SO_2), aldehidă formică și funingine. Potrivit rezultatelor cercetărilor (*tabelul 4.4*), cea mai mare cotă de neconformitate la pulberi s-a înregistrat în or. Cahul – 49,0%, urmat de or. Chișinău cu – 28,8% (media pe RM fiind de 32,7%). În or. Edineț nu s-au înregistrat depășiri ale CMA la pulberi. Depășiri pentru dioxidul de azot s-au constatat îndeosebi în or. Chișinău – 10,3%, urmat de or. Cahul cu 7,8%, iar în or. Edineț – 0%, pe când media pe țară a constituit 12,2%. Cele mai multe probe cu depășiri ale CMA pentru aldehida formică s-au depistat în or. Chișinău – 9,91%, depășind media pe republică de 1,7 ori (5,9%). Monoxidul de carbon de asemenea a înregistrat o pondere mai înaltă în capitala țării – 4,7%, comparativ cu 0,9% de depășiri în Cahul și 0% în Edineț.

Tabelul 4.4. Media probelor neconforme ale aerului atmosferic în localitățile studiate, comparativ cu media pe republică (%)

Denumirea poluantului	Edineț	Chișinău	Cahul	Media
Pulberi	0	28,8	49,0	32,7
SO_2	0	4,7	0,9	5,0
CO	-	0,16	0	8,0
NO_2	0	10,3	7,8	12,2
Plumb	-	0,87	-	1,0
Ozon	0	17,3	-	23,6
Aldehidă formică	0	9,91	-	5,9
Total	0	12,21	19,2	14,0

Astfel, rezultatele obținute denotă că în sectoarele or. Chișinău și Bălți, unde morbiditatea și mortalitatea prin AVC sunt mai înalte, ponderea probelor de aer neconforme a fost în medie de 1,4 ori mai mare, comparativ cu zonele unde AVC se înregistrează cu o frecvență mai mică decât media pe țară. În special, în sectoarele menționate s-au înregistrat depășiri ale CMA pentru dioxidul de azot, aldehida formică și pulberi.

Determinarea corelației dintre nivelul poluanților atmosferici principali și tipurile de accidente vasculare cerebrale a evidențiat legături directe înalte între AVC generale și nivelurile de dioxid de azot (r=0,893) și de aldehidă formică (r=0,773), de asemenea indicele complex al poluării aerului (IPA5) s-a corelat semnificativ cu AVC generale (r=0,84).

Pentru a obține un tablou mai concret al efectelor condiționate de calitatea aerului atmosferic în structura AVC, în continuare ne vom axa pe corelațiile dintre indicatorii calității aerului și unele forme nosologice diagnosticate. Astfel, dioxidul de azot și aldehida formică s-au corelat puternic cu AVC ischemic (r=0,889 și, respectiv, r=0,765) și hemoragic (r=0,879 și r=0,80). Indicele complex al poluării aerului s-a corelat semnificativ cu nivelul AVC hemoragic (r=0,858) și ischemic (r=0,83).

În scopul evaluării indicilor calității apei din Republica Moldova, destinate consumului uman, au fost procesate și analizate datele din registrele ANSP și din CSP teritoriale, raportate prin intermediul formularului statistic nr. 18. Astfel, în urma studiului am constatat că sursele de apă din republică sunt distribuite neuniform în teritoriu și diferă în funcție de stratul acvifer utilizat și, evident, de compoziția chimică a apei. În general pe republică, cea mai mare pondere a neconformității apei la parametrii chimici se atestă în fântâni, unde indicele evaluat în perioada 2010-2017 nu a variat esențial, menținându-se în limitele de 76,5-84,2%. Valori destul de înalte ale procentului neconformității apei se mențin și în cea din apeductele alimentate din sursele de profunzime – 45,4-50,5%, care de asemenea nu prezintă o dinamică clară de diminuare sau de creștere în perioada estimată. Este alarmant faptul că în ultimii ani a crescut ponderea neconformității apei din apeductele alimentate din sursele de suprafață, corespunzător de la 5,9% până la 7,5%. Principalii parametri ai apei la care se atestă neconformitate sunt: concentrațiile sporite de nitrați, fluor, bor, amoniac, sulfați și cloruri.

Particularitățile teritoriale ale indicilor morbidități provocate de bolile cerebrovasculare și ale indicilor calității apei demonstrează unele interdependențe ale factorilor evaluați. Din aceste considerente, în continuare am determinat indicele de corelație dintre unii indicatori ai mineralizării apei și nivelul morbidității și mortalității prin bolile cerebrovasculare (*tabelul 4.5*). Astfel, datele obținute denotă că există o relație indirectă între duritatea apei și AVC, de asemenea s-a obținut o dependență directă între concentrația nitraților și morbiditatea prin AVC.

Tabelul 4.5. Indicii de corelație între unii parametri ai calității apei și nivelul morbidității și al mortalității prin bolile cerebrovasculare

	Reziduu sec	Duritate	Sulfați	Cloruri	Nitrați
Morbiditate prin BCV	0,2	0,1	0,3	-0,2	0,012
Morbiditate AVC	-0,15	-0,37	0,19	-0,08	0,11
Morbiditate HTA	0,1	-0,31	0,21	-0,21	-0,10
Mortalitate prin BCV	0,17	0,03	0,12	0,01	0,41
Mortalitate AVC	0,18	0,09	0,15	-0,12	0,43

Pentru a determina mai precis relațiile cauză–efect dintre factorul hidric și morbiditatea prin AVC, în continuare ne vom referi la rezultatele comparative ale investigațiilor de laborator dintre indicii calității apei folosite până la accident de către bolnavii din diferite zone ale țării și indicii calității apei utilizate de lotul-martor (*tabelul 4.6*).

Tabelul 4.6. Valorile indicilor mineralizării apei folosite în scop potabil de către persoanele incluse în studiu, în funcție de zonă

Consumatori	**Reziduu sec (mg/l)**	**Na+K (mg/l)**	**Cloruri (mg/l)**	**Sulfați (mg/l)**	**Nitrați (mg/l)**
Bolnavi zona Nord	871±72,4	243,2±26,3	40,7±8,8	180,7±39,2	25,7±4,4
Bolnavi zona Centru	694,3±49,1	119,1±15,1	52,5±4,6	235,2±27,9	23,5±2,8
Bolnavi zona Sud	1053,8±115,4	235,9±31,3	75,5±11,0	397,3±77,7	17,9±3,0
Martori	1205,0±60,9	151,5±14,2	114,5±8,5	222,6±15,8	89,5±7,0

Astfel, cea mai evidentă legitate privind variațiile concentrației indicilor estimați în funcție de loturile luate în studiu se conturează în cazul reziduului sec, care în apa folosită de bolnavii cu AVC din cele trei zone este corespunzător de 1,3; 1,7 și 1,2 ori mai mică comparativ cu lotul-martor.

Legitatea constatată în cazul reziduului sec, indice integral al mineralizării apei, este cu mult mai semnificativă în cazul durității totale (*tabelul 4.7*), valorile căreia în apa folosită de lotul-martor este la nordul, centrul și sudul republicii corespunzător de 2,4, 1,6 și 1,7 ori mai mare, comparativ cu apa utilizată de bolnavi până la AVC. Astfel, putem conchide că duritatea apei este un factor protector în cazul bolilor cardiovasculare, inclusiv AVC.

Tabelul 4.7. Valorile durității apei utilizate de persoanele incluse în studiu

Zona	Lot-studiu	Lot-martor	t	P
	G	G		
Nord	14,4±3,7	35,4±2,4	6,8	P<0,001
Centru	22,6±0,9		7,0	P<0,001
Sud	21,5±1,7		9,6	P<0,001

4.5. Profilaxia accidentelor vasculare cerebrale

Luând în considerație faptul că starea sănătății populației este un indice integrat al dezvoltării sociale a țării, o reflectare a stării social-economice și morale, un factor decisiv cu impact asupra potențialului economic, cultural și al forței de muncă în societate, reiese că majoritatea factorilor ce influențează sănătatea populației se află preponderent în afara sistemului sanitar și nu depind doar de activitățile personalului medical.

Astfel, la toate întrunirile globale de promovare a sănătății (Ottawa, 1986; Jakarta, 1997; Bangkok, 2005; Astana, 2018) s-a pus accentul pe *valoarea multidimensională a sănătății*, de care este responsabilă întreaga societate. Așadar, menținerea și fortificarea sănătății constituie o sarcină socială primordială a statului, ce poate fi realizată numai prin eforturile comune ale instituțiilor statale, publice și medicale, prin colaborarea intersectorială, sporirea responsabilității fiecărei părți și motivarea reală a fiecărui cetățean în păstrarea sănătății proprii și a sănătății publice.

Conform cercetătorului Mensah G. (2006), pot fi prevenite 80% din bolile cardiovasculare, 80% din accidentele vasculare cerebrale, 80% din diabetul zaharat de tip II și alte afecțiuni. Însă, pentru a obține rezultatele scontate, eforturile trebuie orientate spre activități de promovare a sănătății, de prevenire și de depistare la timp a maladiilor.

Există deja intervenții eficiente pentru prevenirea AVC, care includ:

- îmbunătățirea stilului de viață, pentru a preveni sau a modifica factorii de risc;
- prevenirea declanșării sau progresării bolii;
- prevenirea dizabilității;
- prevenirea morții premature.

Stilul de viață nesănătos și factorii sociali (culturali) sunt strâns legați de prevalența ridicată și tendința de creștere a AVC. Riscul personal de dezvoltare a accidentului poate fi dependent de interacțiunea dintre individ, comportamentul lui, sensibilitatea personală și mediul în general. Reducerea factorilor de risc modificabili și a anumitor factori determinanți rămâne piatra de temelie a acțiunilor de prevenție. Factorii de risc asociați stilurilor de viață nesănătoase însă ar putea fi reduși cu succes, dacă s-ar forma o conștiință socială favorabilă și s-ar face o mobilizare pentru astfel de modificări.

Intervențiile bazate pe implementarea politicilor care abordează factorii determinanți ai sănătății în general, cum ar fi creșterea economică, excluderea inegalităților de venituri, a șomajului și a sărăciei, precum și educația, asigurarea mediului sanogen de lucru, accesul larg la asistența medicală, reprezintă principalele opțiuni pentru obținerea succeselor substanțiale în domeniul sănătății umane. Această gamă largă de măsuri la nivel de populație necesită eforturi comunitare sporite, cu implicarea ambelor părți – a sectorului de sănătate și a celorlalte sectoare, care ar lucra eficient. Sistemul de sănătate trebuie să ajungă la diferite sectoare ale societății pentru a le face mai conștiente de rolul pe care îl joacă ele în crearea anumitor condiții și de responsabilitățile pe care le poartă pentru îmbunătățirea acestora.

Screeningul medical poate preveni invaliditatea și decesul, poate îmbunătăți calitatea vieții, în cazul în care este aplicat în stadiul incipient, preclinic al bolilor antecedente, atunci când primele simptome nu au apărut încă. Totodată, screeningul e necesar și pentru un tratament eficient al celor care au nevoie de el (prevenție secundară).

Cele mai accesibile măsuri de intervenție pentru atingerea obiectivelor de prevenire a AVC sunt:

1. Măsurile legislative și de reglementare (acțiuni împotriva fumatului, promovarea produselor alimentare sănătoase, condiții de siguranță la locul de muncă și condiții de mediu sănătoase).
2. Educația populației pentru a evita comportamentele cu risc și a accepta stiluri de viață sănătoase.
3. Identificarea riscurilor pentru sănătate în rândul populației și punerea în practică a măsurilor adecvate de reducere a riscurilor.
4. Screeningul bolilor la stadii incipiente, pentru a oferi un tratament timpuriu, mai eficient și cu vindecare.

Republica Moldova a dezvoltat câteva politici naționale de sănătate publică în prevenirea și controlul bolilor cerebrovasculare, inclusiv AVC, care se regăsesc în mai multe documente legislative:

1. *Legea privind supravegherea de stat a sănătății publice*, nr. 10-XVI din 03.02.2009 (Monitorul Oficial al RM, 2009, nr. 67, art. 183);
2. *Politica Națională de Sănătate* (HG nr. 886 din 06.08.2007);
3. *Strategia națională de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017* (HG nr. 1471 din 24.12.2007);
4. *Strategia națională de sănătate publică pentru anii 2014-2020* (HG nr. 1032 din 20.12.2013);
5. *Strategia națională de prevenire și control al bolilor netransmisibile pe anii 2012–2020* (HP nr. 82 din 12.04.2012);
6. Ordinul MS nr. 869 din 27.12.2010 *Privind supravegherea și controlul bolilor netransmisibile prioritare în Republica Moldova*.

În Programul de activitate al Guvernului Republicii Moldova *Integrarea Europeană: Libertate, Democrație, Bunăstare* a fost evidențiat obiectivul privind creșterea nivelului de responsabilitate a cetățenilor pentru propria sănătate prin propagarea și cultivarea unui mod sănătos de viață, participarea largă a tuturor partenerilor în procesul de fortificare a sănătății populației, precum și dezvoltarea politicii naționale de sănătate publică în prevenirea și controlul bolilor netransmisibile.

Legea privind supravegherea de stat a sănătății publice, în art. 50, prevede că reducerea impactului factorilor de risc se va efectua prin acțiuni complexe și va include:

1. Combaterea tabagismului;
2. Reducerea consumului de alcool;
3. Combaterea narcomaniei;
4. Raționalizarea alimentației;
5. Reducerea sedentarismului, a hipodinamiei și sporirea activității fizice;
6. Reducerea obezității;
7. Controlul hipertensiunii arteriale;
8. Controlul diabetului zaharat;
9. Prevenirea și controlul dislipidemiilor.

Este importantă reducerea factorilor de risc prin următoarele activități:

1. Reducerea consumului de tutun în rândurile populației, în corespundere cu prevederile *Legii privind controlul tutunului*, nr. 278 din 14.12.2007 (republicată în temeiul art. VII, alin. (3) al Legii nr. 124 din 29.05.2015 în MO nr. 185-189 din 17.07.2015).
2. Reducerea nivelului morbidității și al mortalității condiționate de consumul nociv de alcool, conform *Programului național privind controlul alcoolului pe anii 2012-2020*.
3. Reducerea morbidității, dizabilității și a mortalității premature legate de dietă, subnutriție și deficiențele nutriționale, conform *Programului Național în domeniul alimentației și nutriției pentru anii 2014-2020*.
4. Reducerea inactivității fizice:
   - ✓ crearea condițiilor pentru practicarea activității fizice în instituțiile de educație și la locurile de muncă;
   - ✓ crearea condițiilor pentru practicarea activității fizice în localități;
   - ✓ educarea populației privind importanța activității fizice în prevenirea bolilor.

Politicile, strategiile și legislația ce țin de promovarea sănătății trebuie să se bazeze pe roluri și responsabilități clare ale statului și ale instituțiilor din domeniul promovării sănătății, precum și pe colaborarea dintre instituțiile sistemului sănătății, autoritățile publice locale și alte instituții relevante sănătății.

În corespundere cu concepția de bază a *Strategiei naționale de prevenire și control al bolilor netransmisibile pe anii 2012–2020*, pentru promovarea sănătății în scop de ameliorare a stării de sănătate a populației este necesară consolidarea activităților tuturor partenerilor responsabili. Realizarea complexului de măsuri în acest scop este posibilă prin conlucrarea și activitățile mai multor entități ale economiei naționale:

- Parlamentul Republicii Moldova;
- Administrația publică centrală;
- Administrația publică locală;
- Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale:
  - Agenția Națională pentru Sănătate Publică;
  - asistența medicală primară;

- Ministerul Agriculturii, Dezvoltării Regionale și Mediului;
- Ministerul Educației, Culturii și Cercetării;
- Mass-media;
- Populația.

Parlamentul Republicii Moldova

Pentru Legislativ se recomandă:

- susținerea și promovarea inițiativelor legislative orientate spre dezvoltarea economică și eradicarea sărăciei, ceea ce va conduce la prevenirea stresului economic și social al întregii populații;
- asigurarea cadrului legislativ multisectorial pentru elaborarea și aprobarea programelor naționale de promovare a sănătății (PNPS);
- îmbunătățirea cadrului legislativ destinat stimulării participării resurselor umane din diverse ramuri în activități profilactice;
- perfecționarea legislației audiovizualului în vederea facilitării: mediatizării cu titlu gratuit a campaniilor sociale, activității de informare și educare cu tematica sănătății publice și promovării modului sănătos de viață, desfășurate de instituțiile statale și neguvernamentale;
- evaluarea și monitorizarea implementării legislației la capitolul vizat.

Activități ale administrației publice centrale

Pentru Guvernul Republicii Moldova se recomandă:

- elaborarea, aprobarea și coordonarea implementării programelor naționale de promovare a sănătății pentru prevenirea maladiilor cerebrovasculare și a AVC;
- asigurarea cadrului normativ și înaintarea propunerilor de ajustare a actelor legislative axate pe activitățile de educație pentru sănătate și promovare a modului sănătos de viață la cerințele Organizației Mondiale a Sănătății și ale Uniunii Europene;
- coordonarea activităților intersectoriale în realizarea programelor naționale de promovare a sănătății;
- prevederea în bugetul de stat a alocațiilor destinate pentru finanțarea strategiilor și activităților de educație pentru sănătate și de prevenire a bolilor cerebrovasculare, inclusiv AVC.

Activități ale administrației publice locale:

- elaborarea, aprobarea (cu buget stabilit) și realizarea programelor teritoriale de promovare a modului sănătos de viață;
- asigurarea conlucrării intersectoriale cu partenerii de resort în problema prevenirii bolilor netransmisibile, inclusiv cerebrovasculare și AVC;
- încurajarea și susținerea inițiativelor comunității în organizarea și desfășurarea activităților de educație pentru sănătate, de promovare a modului sănătos de viață și de protecție a mediului înconjurător;
- atragerea populației la realizarea măsurilor de protecție a mediului înconjurător și de salubrizare a localităților;

- asigurarea desfășurării în teritoriile administrative a concursului *Cea mai sănătoasă localitate*;
- planificarea în bugetele locale a alocațiilor suficiente pentru implementarea programelor teritoriale de promovare a modului sănătos de viață.

Activități ale Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale

a) Serviciul de sănătate publică:

- elaborarea proiectelor de acte legislative, normative și directive în domeniul promovării sănătății și educației pentru sănătate a populației, coordonarea, organizarea și monitorizarea măsurilor de prevenire a bolilor netransmisibile și AVC;
- consolidarea parteneriatului intersectorial și antrenarea tuturor actorilor în adoptarea deciziilor ce țin de promovarea sănătății și prevenirea bolilor netransmisibile, inclusiv a AVC;
- organizarea instruirii cadrelor medicale și celor nemedicale în domeniul promovării sănătății și educației pentru sănătate;
- informarea populației privind sănătatea publică, starea de sănătate și situația sanitar-epidemiologică, starea mediului înconjurător și rolul acestora în declanșarea AVC;
- acordarea ajutorului consultativ, metodic și organizatoric autorităților administrației publice, ministerelor, agențiilor, serviciilor, ONG-urilor în domeniul promovării sănătății și educației pentru sănătate la realizarea programelor naționale în domeniu;
- dezvoltarea cercetării și inovării în domeniul prevenirii bolilor netransmisibile și a AVC;
- dezvoltarea suportului didactic (ghiduri) pentru elevi și profesori în formarea deprinderilor sănătoase și de prevenire a bolilor;
- elaborarea programelor, materialelor instructive și informative în domeniul promovării sănătății și profilaxiei AVC;
- participarea activă la organizarea campaniilor publice de promovare a comportamentelor sănătoase, a activității fizice la nivel național;
- conlucrarea cu organismele internaționale rezidente în Republica Moldova în vederea susținerii și realizării unor măsuri de educație pentru sănătate a populației și de promovare a modului sănătos de viață;
- evaluarea periodică a realizărilor și a eficienței activităților de promovare a sănătății și de prevenire a bolilor, inclusiv a AVC;
- promovarea în rândurile angajaților a culturii fizice și a sportului prin organizarea activităților sportive, inclusiv de masă;

b) Asistența medicală primară (medicina de familie):

- depistarea și evidența populației cu maladii antecedente AVC în scopul direcționării activităților de promovare a sănătății;
- participarea la întâlniri periodice cu populația: lecții, discuții despre modul sănătos de viață;
- colaborarea cu specialiștii în neurologie și ai CSP, cu administrația publică locală, a instituțiilor de învățământ preuniversitar în domeniul promovării sănătății;

- informarea CSP, administrației publice locale privind indicatorii stării de sănătate a populației și situația sanitar-epidemiologică din teritoriul administrativ subordonat.

Activități ale Ministerului Agriculturii, Dezvoltării Regionale și Mediului:

- elaborarea proiectelor de acte legislative ecologice, armonizate cu legislația Uniunii Europene, privind protecția bazinelor de apă, a aerului atmosferic, a solului și a producției agroalimentare;
- organizarea instruirii și perfecționării cadrelor din subordine în domeniul protecției mediului și promovării sănătății;
- conlucrarea cu alte ministere, cu administrația publică locală, cu centrele de sănătate publică, cu organele și serviciile de resort în rezolvarea problemelor privind protecția mediului ambiant;
- informarea operativă a Guvernului, a autorității publice locale și a populației despre problemele privind starea mediului ambiant;
- asigurarea populației cu spații și edificii favorabile modului sănătos de viață (pasaje pietonale, benzi pentru ciclism, complexuri sportive, parcuri, zone de agrement etc.) amenajate, bine întreținute și conforme normativelor în vigoare;
- de comun cu Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor – asigurarea populației cu produse alimentare inofensive și promovarea produselor ecologic sănătoase;
- organizarea campaniilor de promovare a necesității protecției mediului ambiant: orașe sănătoase, sate sănătoase, curte curată, apă calitativă etc.;
- promovarea în rândurile angajaților a culturii fizice și a sportului prin organizarea activităților sportive, inclusiv de masă.

Activități ale Ministerului Educației, Culturii și Cercetării:

- organizarea și dezvoltarea programelor de pregătire a cadrelor didactice implicate în activități de educație pentru sănătate (formare inițială/continuă pentru a asigura cadrele didactice cu competențe în domeniu în fiecare unitate de învățământ);
- elaborarea și editarea materialelor didactice pentru profesori, elevi și studenți în domeniul profilaxiei bolilor cerebrovasculare, inclusiv a AVC;
- reevaluarea programelor modulului *Promovarea modului sănătos de viață* la toate nivelele învățământului obligatoriu, ajustat pe vârste și sexe, conform prevederilor legale;
- includerea în programele de învățământ preuniversitar și realizarea orelor de curs și a activităților practice privind promovarea sănătății și prevenirea bolilor;
- monitorizarea activităților instituțiilor universitare și medii de specialitate în pregătirea specialiștilor în medicină, pedagogie, ecologie etc. cu cunoștințe despre activitățile sectoriale și intersectoriale de promovare a sănătății, a modului sănătos de viață și de prevenire a maladiilor;
- elaborarea unui plan de acțiune privind derularea programului național de educație pentru sănătate în învățământul preuniversitar, care să asigure desfășurarea programului în toate unitățile de învățământ preuniversitar;
- antrenarea copiilor, adolescenților și tinerilor în organizarea și desfășurarea activităților de promo-

vare a sănătății, de protecție a mediului înconjurător și de salubrizare a localităților;

- implicarea părinților elevilor în instruirea și formarea abilităților privind păstrarea sănătății și profilaxia AVC;
- abordarea subiectelor de promovare a modului sănătos de viață în repertoriul teatrelor, inclusiv pentru copii și tineret;
- organizarea periodică în cadrul bibliotecilor, al sălilor de lectură și de expoziții a concursurilor de desen, a expozițiilor de materiale ilustrative etc. având ca temă educația pentru sănătate a populației și prevenirea AVC;
- desfășurarea săptămânii de prezentare a filmelor cu tematica educației pentru sănătate a populației și promovării modului sănătos de viață;
- încurajarea cercetărilor științifice în domeniul promovării sănătății și de prevenire a bolilor netransmisibile, inclusiv a AVC.

Mass-media:

- atragerea tuturor partenerilor de decizie pentru discuții asupra problemei vizate și pentru informarea pe larg a populației în privința AVC;
- publicarea pe larg în mass-media, prezentarea la televiziune, radio a tuturor aspectelor de promovare a sănătății și de prevenire a AVC;
- derularea emisiunilor cu periodicitate săptămânală la posturile de TV și radio cu acoperire națională sub aspectul promovării modului sănătos de viață;
- coordonarea emisiunilor de promovare a sănătății cu specialiștii Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale.

Activități ale populației:

- participarea la realizarea măsurilor de promovare a sănătății și de prevenire a bolilor netransmisibile;
- solicitarea și obținerea informației despre starea sănătății publice și individuale, măsurile necesare de promovare a sănătății și de prevenire a bolilor netransmisibile, inclusiv a AVC;
- conștientizarea responsabilității pentru nerespectarea legislației și neonorarea obligațiunilor privind măsurile de prevenire a bolilor netransmisibile.

BIBLIOGRAFIE

1. Agenția Europeană pentru Sănătate și Securitate în Muncă. Disponibil pe: www.protectiamuncii.ro/news/lansare_sapt_european a.shtml
2. BARDAC, D.; STOIA, M. Elemente de medicina muncii și boli profesionale. Sibiu: Mira Design, 2004. 153 p.
3. BEN-SHLOMO, Y.; DAVEY SMITH, G.; SHIPLEY, M.; et al. Magnitude and causes of mortality differences between married and unmarried men. In: J. Epidemiol. Community Health. 1993, nr. 47, pp. 200–205.
4. BOS, M.; LINDEN, T.; KOUDSTAAL, P.; et al. Depressive symptoms and risk of stroke: the Rotterdam Study. In: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008, nr. 79, pp. 997–1001.
5. BOATĂ, A. Studiul Interstroke: 10 factori de risc sunt răspunzători pentru 91% dintre accidentele vasculare cerebrale. 2017. Disponibil pe: https://raportuldegarda.ro/articol/studiul-interstroke-10-factori-de-risc-sunt-raspunzatori-pentru-91-dintre-accidentele-vasculare-cerebrale/
6. BREZAI, C.; BARDAC, D. Rolul unor noxe profesionale în apariția și evoluția bolilor cardiovasculare în expunerea profesională. In: AMT. 2008, vol. II, nr. 1, pp. 59-61.
7. DIMSDALE, J. Psychological stress and cardiovascular disease. In: J. Am. Coll. Cardiol. 2008, vol. 51, nr, 13. pp. 1237–1246.
8. EIKEMO, T.; et al. Class-related health inequalities are not larger in the East: a comparison of four European regions using the new European socioeconomic classification. In: Journal of Epidemiology and Community Health. 2008, vol. 62(12), pp. 1072-1078.
9. FEIGIN, V. Stroke epidemiology in the developing world. In: Lancet. 2005, nr. 365, pp. 2160-2161.
10. FRIPTULEAC, GR.; ȘALARU, I.; BERNIC, V. Estimarea impactului calității apei potabile asupra stării de sănătate a copiilor. Chișinău, 2013. 316 p.
11. GORRELICK, P. Primary prevention of stroke. Impact of healthy lifestyle. In: Circulation. 2008, nr. 118, pp. 904-906. Disponibil pe: http://circ.ahajournals.org/content/118/9/904.full
12. GROPPA, S.; ZOTA, E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale. In: Akademos. Științe medicale. 2008, vol. 3(10), pp. 70-74.
13. ISO, H.; BABA, S.; MANNAMI, T.; et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. In: Stroke. 2004, vol. 35(5), pp. 1124–1129.
14. JOOD, K.; REDFORS, P.; ROSENGREN A.; et al. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case–control study. In: BMC Medicine. 2009, nr. 7, p. 53.

15. KUBO, M.; KIYOHARA, YU.; KATO, I.; et al. Trends in the Incidence, Mortality, and Survival Rate of Cardiovascular Disease in a Japanese Community. In: Stroke. 2003, vol. 34(10), pp. 2349–2354.
16. LEE, H.; LIN, C.; TSAI, S. Severely depressed young patients have over five times increased risk for stroke: a 5-year follow-up study. In: Biol. Psychiatry. 2008, vol. 64, nr. 10, pp. 912–915.
17. LIN, H. et al. Differentiating the effects of characteristics of PM pollution on mortality from ischemic and hemorrhagic strokes. In: Int. J. Hyg. Environ. Health. 2016, vol. 219(2), pp. 204-211.
18. MACKENBACH, J. Income inequality and population health [online]. In: BMJ. 2002, vol. 324, nr. 1. Disponibil pe: https://doi.org/10.1136/bmj.324.7328.1
19. MALARCHER, A.; GILES, W.; CROFF, J.; et al. Alcohol Intake, Type of Beverage, and the Risk of Cerebral Infarction in Young Women. In: Stroke. 2001, nr. 32, pp. 77–83.
20. MELLSTROM, D.; NILSSON, A.; ODEN, A.; et al. Mortality among the widowed in Sweden. In: Scand. J. Soc. Med. 1982, nr. 10, pp. 33–41.
21. MONARCA, S.; DONATO, F.; ZERBINI, M. Drinking water hardness and cardiovascular diseases: a review of the epidemiological studies 1979-2004. WHO, 2004. 27 p.
22. MULLER-NORDHORN, J.; et al. Knowledge about risk factors for stroke: A population-based survey with 28 090 participants. In: Stroke. 2006, nr. 37, pp. 946–950.
23. NEYLON, A.; CANNIFFE, C.; ANAND, S.; et al. A global perspective on psychosocial risk factors for cardiovascular disease. In: Prog. Cardiovasc. Dis. 2013, vol. 55(6), pp. 574-581.
24. NICULESCU, T. Medicina muncii. București, 2003. 350 p.
25. O'DONNELL, M.; XAVIER, D.; LIU, L.; et al. Risk Factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study. In: Lancet. 2010, nr. 376, pp. 112–123.
26. PETREANU, V.; IORDACHE, R.; SERACIN, M. Ghid privind evaluarea și prevenirea expunerii lucrătorilor la riscuri psihosociale. București, 2013. Disponibil pe: http://www.inpm.ro/files/publicatii/2013-02-ghid.pdf
27. POPOVICI, M.; VATAMAN, E. Alinierea necesităților de combatere a bolilor cronice la prioritățile serviciului de sănătate și dezvoltare din Republica Moldova. In: Buletinul AȘM. Științe medicale. 2010, vol. 2(25), pp. 7-14.
28. Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020. Hotărârea Guvernului nr. 300 din 24 aprilie 2014. In: Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 06.05.2014, nr. 104-109, art. 327.
29. REYNOLDS, K.; LEWIS, B.; DAVID, J.; et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. In: JAMA. 2003, nr. 289, pp. 579–588.
30. RYLANDER, R. Drinking Water Constituent and Disease. In: Journal of Nutrition. 2008, vol. 138, nr. 2, pp. 423-425.
31. SHAH, A., et al. Short-term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. In: BMJ. 2015, nr. 350, p. 1295.

32. SHAH, R.; COLE, J. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. In: *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2010, vol. 8(7), pp. 917–932.
33. SKURIKHINA, O.; MILLER, O. Levels of anxiety and depression in patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation. In: *Journal of arrhythmology*. 2009, nr. 55, pp. 14-18.
34. SLUJITORU, A.-Șt. *Corelații clinico-histologice în AVC ischemice*: rezum. teză de doctorat. Craiova, 2012. 12 p.
35. TCACI, E. *Aspecte igienice ale impactului gradului de mineralizare a apei potabile asupra stării de sănătate a populației*: teză de doctorat. Chișinău, 2003. 153 p.
36. TERJE, A.; et al. *Social Inequalities in Health and their Determinants: Topline Results from Round 7 of the European Social Survey*. 2016. 18 p.
37. VALE, S. Psychosocial stress and cardiovascular diseases. In: *Postgraduated Medic*. 2005, nr. 81, pp. 429–435.
38. WHO Media Center. *7 million premature deaths annually linked to air pollution*. News release. Geneva, 25 March 2014.
39. World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. Geneva, 2013. Disponibil pe: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
40. World Health Organization. *Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012*. Geneva, 2014.
41. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva, 2014. Disponibil pe: http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/
42. АЙТБАЕВ, К.; МУРАТАЛИЕВ, Т. Современные методы первичной профилактики ишемического инсульта. В: *Вестник КРСУ*. 2014, том 14, № 5, с. 1-6.
43. ЕРОФЕЕВ, Ю.; НЕСКИН, Т.; ТУРЧАНИНОВ, Д. Влияние кальция и магния в питьевой воде на заболеваемость населения Омской области. В: *Гигиена и санитария*. 2006, № 6, с. 23-27.
44. МИЩЕНКО, Т. Лечение больных ишемическим инсультом. В: *Здоров`я України*, 2004, № 19(104), с. 40-41.
45. РЫЛОВА, Н. Влияние минерального состава питьевой воды на состояние здоровье детей. В: *Гигиена и санитария*. 2005, № 1, с. 43-45.
46. СИМОНЕНКО, В. Совершенствование профилактики инсульта требует пересмотра концепции факторов риска. В: *Неврологический журнал*. 2006, т. 11, № 2, с. 39–44.

Svetlana Cojocaru, dr. hab. inform.;
Constantin Gaindric, dr. hab. inform.;
Galina Magariu, dr. inform.;
Tatiana Verlan,
Elena Zamșa

CAPITOLUL 5

SISTEMUL INFORMATIC *STROKEMD*

5.1. Analiza comparativă a sistemelor informatice destinate suportului în profilaxia şi tratamentul accidentelor vasculare cerebrale

În raportul Organizației Mondiale a Accidentului Vascular Cerebral (WSO) din 2018 este specificat că în fiecare an sunt înregistrate 13,7 milioane de cazuri de accident vascular cerebral (AVC), dintre care 5,5 milioane se încheie cu deces [1]. Începând cu anul 2018, în Clasificatorul Internațional al Bolilor, revizuirea 11 (ICD 11) [2], AVC nu mai este inclus în lista bolilor sistemului circulator, fiind reclasificat împreună cu alte afecțiuni cerebrovasculare pentru a forma un bloc unic din categoria maladiilor sistemului nervos. Este stabilit că factorii comportamentali sunt responsabili de 66,3% din cazurile de AVC, iar cei metabolici sunt înregistrați în 72,1% de cazuri [1]. Din aceste date putem deduce importanța acțiunilor pentru prevenirea AVC.

Un suport semnificativ în realizarea măsurilor de profilaxie îl pot oferi sistemele informatice, bazate pe date colectate atât de la persoanele care trec un control medical de rutină, cât și de la cele care au suferit un AVC. Astfel de sisteme sunt elaborate la nivel internațional, național sau local, iar exemple de acest fel putem găsi în mai multe lucrări [3, 4, 5].

În ultimii ani, aproape în fiecare țară din lume sectorului asistenței medicale i-au fost alocate resurse financiare substanțiale. Dezvoltarea tehnologică și practicile medicinei moderne sunt printre factorii remarcabili ce declanșează această schimbare. Multe țări dezvoltate se confruntă cu o creștere a ratei populației de vârstă înaintată. Această tendință duce la o cerere mai mare pentru servicii de asistență medicală și la o competiție mai puternică între furnizorii de servicii medicale.

Atingerea unei eficiențe operaționale înalte în sectorul de îngrijire a sănătății este un obiectiv esențial pentru evaluarea performanței organizaționale. De regulă, eficiența este considerată ca fiind un indicator primar de performanță clinica [6]. În ultimii ani, furnizorii de servicii medicale întreprind eforturi orientate

spre utilizarea tehnologiilor informaționale pentru a reduce costul pentru asistența medicală și a oferi accesul la aceste servicii oricui, oriunde și oricând. Această tendință se înscrie în *Strategia Globală privind Sănătatea Digitală 2020-2024*, elaborată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în 2019 [7], în care se subliniază oportunitățile noi, apărute pe măsura dezvoltării tehnologiilor informaționale și de comunicație, și sunt trasate măsurile de trecere de la conceptul de *e-sănătate* la cel de *sănătate digitală*.

Sistemele inteligente, pe care se pune accentul în prezent, joacă un rol important în oferirea informației procesate și personalizate despre pacienți, destinația fiind variată: medicilor, personalului de asistență medicală (de ex., asistentelor medicale), administratorilor din domeniu și, nu în ultimul rând, înșiși pacienților.

Există o îngrijorare crescândă în ceea ce privește menținerea sănătății odată cu îmbătrânirea populației, tehnologiile mobile/senzoriale fiind presupuse să ofere informații în timp real despre semnele vitale și alți indicatori fiziologici ai sănătății, despre condițiile fizice ale omului. Se așteaptă ca astfel de sisteme de monitorizare să aibă o utilizare mai largă în clinici, la monitorizarea sănătății la domiciliu, în azilurile de bătrâni, în centrele de fitness, precum și în studiile de cercetare a sănătății [8].

Actualmente însă, furnizorii de servicii medicale (de ex., clinicile), în mod tradițional, utilizează o fișă (registru medical) pe suport de hârtie pentru a aduna datele despre pacient în timpul înregistrării, tratamentului, monitorizării, care este periodic actualizată de către personalul medical. În pofida speranțelor legate de ”revoluția digitală”, precum și a faptului că domeniul sănătății este unul dintre cei mai mari producători de date, cu o tendință de creștere exponențială a volumului lor, există foarte puține unități medicale care au exclus completamente hârtia și pixul [9].

Sistemele de monitorizare la distanță a pacienților (MDP) oferă un anumit potențial pentru reducerea costurilor de spitalizare și ținerea sub control a pacienților cu boli cronice, a celor care prezintă riscuri de accidente cerebrale sau atacuri de cord, cetoacidoză diabetică etc. Deși volumul mare de date colectate prin intermediul sistemelor MDP oferă o oportunitate pentru modelarea și personalizarea serviciilor medicale, aceasta se reduce la o percepere limitată a structurii, metodologiei și criteriilor de adaptare, necesare pentru a facilita personalizarea conținutului.

Sistemele MDP comerciale existente oferă o infrastructură de la un capăt la altul, care face legătura pacienților aflați la domiciliu cu specialiștii din domeniul sănătății în instituția lor. Pacienții la domiciliu sunt echipați cu un număr de senzori care măsoară semnele vitale și parametrii biomedicali pentru a obține valorile obiective despre starea lor fizică. Valorile semnelor vitale (de ex., greutatea, tensiunea arterială, nivelul de glucoză) sunt transmise serverului de monitorizare. Valorile subiective (de ex., simptomele și indicatorii de calitate a vieții) sunt colectate de la pacienți prin intermediul chestionarelor. Valorile obiective și cele subiective sunt prezentate specialiștilor medicali care, bazându-se pe deviațiile de la valorile normale, ajustează planul de tratament al bolnavilor, inclusiv medicamentele și obiectivele stilului de viața (de ex., nutriția și activitatea fizică).

Majoritatea sistemelor MDP comerciale dețin doar legătura dintre pacient și specialistul care efectuează încărcarea datelor despre pacient, ce se transmit specialistului-medic pentru examinare și schimbări

în tratament. Aceste sisteme sunt, de regulă, descrise ca fiind sisteme de monitorizare de la distanță a pacienților, deoarece oferă doar monitorizarea, dar nu și administrarea.

Sistemele comerciale actuale, de obicei, transmit același conținut generic nepersonalizat tuturor pacienților, indiferent de starea lor actuală a sănătății, nivelul de cunoștințe sau starea psihică. Cercetările privind personalizarea sunt desfășurate în continuare și există câteva implementări reușite ale sistemelor adaptive hipermedia: *AHA!*, *Interbook* etc. [10]. Cu toate acestea, structurile existente nu sunt adoptate în aplicațiile eHealth, cum ar fi sistemele MDP. Mai mult decât atât, în cadrul sistemelor menționate, adaptarea și personalizarea sunt prestabilite și astfel rămân extrem de statice și deseori subiective, bazându-se pe câteva expertize de domeniu transpuse în format de citire automată.

Astfel de abordări ar putea fi utile și în screeningul preventiv pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale. În cazul acestei afecțiuni, o răspândire largă au obținut registrele AVC clinice, care servesc pentru identificarea și evaluarea diferitor factori de risc caracteristici pentru AVC.

Registrul Suedez de AVC (*Riks-Stroke*) [3] reprezintă un registru național de calitate pentru managementul pacienților cu AVC, care a fost elaborat în anul 1994, iar din 1998 a acoperit toate spitalele din Suedia. Acesta cuprinde faza acută a cazurilor de AVC în spitale și managementul pacienților pentru o perioadă de trei luni după accident, precum și monitorizarea lor prin chestionare timp de un an după accident. *Riks-Stroke* este un instrument pentru îmbunătățirea continuă a calității de îngrijire după AVC. Scopul registrului este de a sprijini îngrijirea consecventă și de înaltă calitate pentru bolnavii cu AVC în întreaga țară, în cele din urmă – pentru a asigura beneficiul pacientului și o bună îngrijire. Un alt obiectiv este de a oferi o bază de date pentru cercetare în managementul AVC și a rezultatelor în setările clinice de rutină. Suedia este prima țară din lume care are un registru cu acoperire națională. Numărul de înregistrări crește succesiv, iar acum se ridică la mai mult de 27.000 pe an, acoperirea estimativă fiind de aproximativ 90%. În 2014, baza de date conținea mai mult de 450.000 de episoade de îngrijire înregistrate. Doar în anul 2018, în ea au fost înregistrați 21.124 de pacienți noi.

Registrul *Riks-Stroke* include informații despre mai multe dimensiuni ale îngrijirii pacienților cu AVC:

- Întregul lanț de îngrijiri AVC: prevenirea primară, managementul acut, reabilitarea, prevenirea secundară și sprijinul familiilor, precum și ajutorul comunitar.
- Variabilele de proces și rezultatul obținut.
- Cinci dimensiuni ale calității asistenței medicale, după cum sunt definite de Institutul de Medicină din SUA și de Consiliul Național pentru Sănătate și Asistență Socială din Suedia, au fost în *Riks-Stroke* – asistența medicală bazată pe dovezi, pe siguranță, oferită la timp, distribuită în mod corect și orientată către pacient.

Indicatorii colectați sunt distribuiți în trei categorii:

1. Date din antecedente, preponderent indicatori comportamentali și ai mediului de viață.
2. Indicatori de proces: evaluările, diagnosticul, tratamentul etc.
3. Indicatori de ieșire: starea sănătății, tratamentul la domiciliu, integrare în societate.

Un alt registru cu rezultate remarcabile este cel din Danemarca. Obiectivul registrului AVC danez este de a monitoriza și a îmbunătăți calitatea asistenței medicale în rândul tuturor pacienților cu accident vascular cerebral acut sau cu atac ischemic tranzitoriu (AIT), tratați la spitalele daneze. Registrul cuprinde date despre toți pacienții cu AVC acut (începând cu anul 2003) sau AIT (din 2013). Trebuie de menționat faptul că prin lege este stabilită raportarea obligatorie de către toate secțiile din spitalele ce tratează pacienți cu AVC. Registrul a inclus mai mult de 130.000 de evenimente AVC până la sfârșitul anului 2014, inclusiv 10.822 AVC și 4227 AIT înregistrate în 2014.

În baza de date a registrului danez sunt înregistrați factori sociodemografici, clinici și ai modului de viață care au un potențial impact de prognostic. De asemenea, registrul deține date cu privire la procesele-cheie de îngrijire, care acoperă în principal faza incipientă după AVC, inclusiv date despre momentul inițierii proceselor și eligibilitatea pacienților individuali pentru fiecare proces. Datele sunt utilizate pentru evaluarea a 18 indicatori de proces ce reflectă recomandările din ghidurile clinice naționale daneze pentru pacienții cu AVC acut sau AIT. Rezultatele stării sănătății pacientului sunt monitorizate folosind anumite filtre precum: mortalitate în decursul a 30 de zile, readmisie neplanificată, pacienți care primesc terapie de revascularizare, examinarea nivelului funcțional la trei luni după AVC [11].

În Irlanda, *Programul clinic național pentru combaterea accidentului vascular cerebral* a fost lansat în 2010 și a inclus nouă piloni de implementare, dintre care unul l-a constituit elaborarea Registrului național de AVC. Acest registru are drept scop să determine efectul implementării Programului clinic național, complementar cu furnizarea de date pentru planificarea și estimarea cerințelor de resurse pentru serviciile de AVC, evaluare, audit clinic și acreditare spitalicească. În exercițiu participă 24 din cele 27 de spitale naționale. În anul 2018 s-a prognozat că două cele mai mari spitale (Connolly Hospital și Kerry University Hospital) cu unități AVC vor introduce 100% din cazurile de accidente vasculare cerebrale [12].

O bază de date pentru AVC a fost creată de echipa Organizației Mondiale a Sănătății, în special de către S. Hatano [13]. Registrul de accidente vasculare cerebrale, care a fost început în mai 1971 ca o inițiativă comună a OMS și a unui număr de centre de colaborare, a fost prima încercare de a colecta date despre AVC într-un mod uniform din țări cu diferite medii sociale, culturale și ecologice. Rezultatele pe parcursul anilor descriu caracteristicile acestei afecțiuni în diverse comunități și arată utilitatea unui registru AVC pentru cercetarea epidemiologică și pentru planificarea și evaluarea activităților de sănătate publică.

Registrul german pentru cazuri de AVC reprezintă o colaborare pentru studiile comune ale 28 de centre de cercetare a terapiei AVC din Germania. Scopul primar a fost crearea unui registru pentru evaluarea practicilor, a siguranței și a eficacității tratamentului endovascular în îngrijirea de rutină a AVC ischemic acut. La moment, în registru sunt 1898 de înscrieri despre starea sănătății pacienților. Bolnavii sunt monitorizați pentru o perioadă de 90 de zile de la accident. În registru sunt colectați indicatori conform următoarelor categorii: generali (modul de viață, medicația, factorii de risc AVC, date imagistice etc.), tratamentul după accident, datele de monitorizare pentru 24 de ore, monitorizarea la 90 de zile după accident [14].

Spania dispune de câteva registre de AVC, unul dintre cele mai populare fiind *Mataró Hospital Registry*, încorporat în registrul *BADISEN*, acum *RENISEN*. Din anul 2002, în cadrul Spitalului Mataró se colectează date sociodemografice, despre bolile anterioare și date clinice, topografice, etiologice și de prognostic. Timp

de 10 ani au fost incluși 2165 de pacienți, inclusiv 54,1% bărbați, cu vârsta medie de 73 de ani. Pacienții sunt monitorizați la o perioadă de trei luni de la accident. Într-un studiu de 10 ani de la inițierea registrului au fost identificați factorii de risc, cu prevalență maximă fiind: tensiunea arterială ridicată (65,4%), fumatul, diabetul zaharat, dislipidemia, fibrilația atrială, boala embolică cardiacă etc. [15].

Baza elvețiană de date *Lausanne* [16] este unul dintre primele registre în care au fost și sunt colectate date epidemiologice, clinice, de laborator și multimodale, imagistica cerebrală a pacienților din cadrul instituției Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Toți pacienții sunt evaluați folosind un protocol standardizat de teste (tomografie computerizată, ecografie Doppler și ECG, angiografia și investigații cardiace). Fiecare caz este codat, respectiv, într-un registru electronic. Analiza înregistrărilor efectuată pentru perioada 2003-2008, care se referă la 1633 de pacienți și 1742 cazuri de AVC, a indicat dominația accidentelor minore (40,8% cu scorul NIHSS ≤4), un timp redus de la debut până la internare (pentru pacienții cu momentul de debut cunoscut), creșterea rapidă a ratei de tromboliză [17].

Baza de date *Dundee* [18] a urmărit obiectivul de a crea un registru al tuturor pacienților cu AVC internați în spitalele orașului scoțian Dundee. Această bază de date este cea mai mare în Scoția și una dintre cele mai avansate din lume. Toți pacienții diagnosticați cu AVC (în conformitate cu clasificarea OMS) sunt înregistrați în această bază începând cu ianuarie 1988. Sunt colectate date clinice despre bolnavii cu AVC de la momentul internării în spital până la trei ani după accident.

Registrul național *Coverdell* din SUA unește eforturile clinicilor din statele Georgia, Massachusetts, Michigan, Minnesota, Carolina de Nord și Ohio [19] și are scopul de a urmări îngrijirea pacienților cu AVC spitalizați, a ghida și a monitoriza îmbunătățirea calității îngrijirilor. Metodele utilizate în prelucrarea datelor sunt o combinație de diferite abordări prin eșantionare – fiecare prototip analizează un eșantion reprezentativ.

Open Clinica [20] este o soluție web pentru un spital complex, care include toate datele despre pacienți, managementul spitalicesc și gestionarea resurselor financiare. Acesta este utilizat pentru a colecta, a gestiona și a stoca în baza de date electronică datele privind studiile clinice.

Există și unele registre specializate, precum *SITS* (Safe Implementation of Treatments in Stroke) [21] – o colaborare internațională independentă, fără scop comercial, bazată pe cercetare, cu sediul la Institutul Karolinska din Stockholm, Suedia, care dezvoltă și oferă servicii pentru urmărirea tratamentului bazat pe dovezi în cazul AVC acut, atât pentru cazurile cu trombectomie, cât și pentru profilaxia secundară. SITS reprezintă o rețea internațională care unește peste 1600 de centre AVC din peste 80 de țări de pe cinci continente, devenind astfel cea mai mare și influentă rețea în domeniu, cu o acoperire de peste 200.000 de înregistrări despre AVC. Registrul este gratuit pentru utilizare și are mai multe formulare interactive de introducere a datelor, cum ar fi: tromboliza IV, trombectomie, fibrilație atrială și registrul general de accident vascular cerebral.

5.2. Baza de date *StrokeMD*: specificul, structura, funcţionalitatea

După cum am menționat anterior, mai multe țări au lansat inițiative de elaborare a registrelor naționale. În anul 1971, OMS creează primul registru internațional în colaborare cu centrele de cercetare din Europa

(Marea Britanie, Franța, Germania, Spania etc.). Aceasta a fost prima încercare de a colecta date cu privire la accidentele vasculare cerebrale într-un mod uniform din țări cu diferite medii sociale, culturale și economice. Pe parcursul anilor au fost elaborate mai multe registre în diferite țări.

Republica Moldova nu dispune încă de un astfel de registru. Cu scopul de a reduce numărul persoanelor care au suferit sau se află în grupa de risc de AVC, s-a decis crearea unui sistem informatic, denumit *StrokeMD*, destinat catalogării și procesării datelor de profilaxie primară și secundară a AVC. Sistemul are următoarele funcții:

- Servește în calitate de registru electronic al pacienților.
- Oferă posibilitatea clusterizării populației în grupe de risc pentru demararea campaniilor de prevenire a AVC.
- Oferă un suport computerizat în diferite etape de management al AVC, inclusiv prevenirea primară, managementul activ al accidentului întâmplat, prevenirea secundară și reabilitarea pacienților cu această maladie.
- Servește drept platformă pentru cercetări în domeniul prevenirii și tratării pacienților cu AVC.

Obiectivele creării sistemului sunt:

- colectarea informațiilor despre cazurile de AVC și identificarea grupelor de risc;
- îmbunătățirea calității îngrijirii oferite pacienților cu accident vascular cerebral;
- prevenirea AVC în diverse grupe de populație, inclusiv cea tânără;
- procesarea statistică a datelor și cercetarea evoluțiilor în timp.

Problema majoră ce a determinat necesitatea dezvoltării unui sistem informatic de management al pacienților cu AVC și al celor din grupele de risc o constituie volumul supradimensionat de date, care nu poate fi folosit în toată amploarea fără un suport computerizat, lăsând pentru luarea deciziilor doar o mică parte din toate informațiile utile.

În versiunea actuală, sistemul informatic *StrokeMD* este orientat la colectarea, procesarea și vizualizarea datelor despre pacienții cu accidente vasculare cerebrale. Scopul principal al aplicației constă în facilitarea introducerii eficiente a datelor despre pacient și a extragerii ulterioare a cunoștințelor, în baza cărora vor fi elaborate modele predictive pentru AVC.

Baza de date a sistemului este proiectată cu respectarea următoarelor principii:

- Abstractizarea datelor;
- Integrarea datelor colectate;
- Integritatea datelor colectate;
- Securitatea datelor;
- Partajarea datelor;
- Independența datelor.

Baza conține nouă module de date, care au fost preluate din protocolul de examinare pentru profilaxia primara și cea secundară, elaborat de echipa condusă de academicianul Stanislav Groppa (*figura 5.1*) [22].

1. Date personale ale pacientului,
2. Antecedente ce țin de modul de viață,

3. Antecedente patologice,
4. Anamneza ereditară,
5. Medicația,
6. Examinarea clinică,
7. Investigații de laborator,
8. Examinări cardiace,
9. Examinarea Doppler-Duplex.

Figura 5.1. Modulul de introducere și de vizualizare a datelor personale ale pacientului

În figura 5.2 este prezentat un fragment din protocolul de examinare implementat în cadrul sistemului.

Figura 5.2. Fragment din Formularul pacientului

Pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale, un interes aparte îl prezintă studiul factorilor de risc. În acest scop, în sistem sunt înregistrate două categorii de factori de risc: *modificabili* și *nemodificabili* [23]. Toți factorii de risc modificabili au fost cartografiați, cu posibilitatea de actualizare a acestora zi de zi.

Factorii de risc modificabili identificați sunt: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, fumatul, inclusiv fumatul pasiv, sedentarismul, obezitatea, consumul excesiv de alcool, utilizarea contraceptivelor orale, alimentația nesănătoasă, consumul excesiv de cafea.

Factorii de risc nemodificabili sunt: migrena, valvulopatia, infarctul miocardic, tromboza venoasă profundă, reumatismul, insuficiența cardiacă etc.

Toți factorii menționați sunt utilizați pentru stabilirea terapiei pacienților, precum și pentru identificarea grupelor de risc. *StrokeMD* oferă posibilitatea înregistrării parametrilor factorilor modificabili și celor nemodificabili pe parcursul întregii perioade de monitorizare a pacientului, astfel devenind posibilă urmărirea evoluției lor în timp.

Deoarece datele despre sănătatea pacienților sunt, de fapt, date cu caracter personal, este implementat un modul de validare și protejare a lor. Una dintre tehnicile de securitate și de control, care au fost implementate în sistem, ester accesul limitat la un anumit set de date. După validarea datelor nu există nicio posibilitate de a le schimba. Validarea datelor a fost pusă în aplicare în două etape: validarea datelor de intrare și validarea valorilor lor. Această modalitate va preveni introducerea datelor eronate sau incomplete.

Sistemul *StrokeMD* prevede:

- rapoarte statistice – atunci când toate datele solicitate reprezintă numere;
- reprezentare grafică – pentru o analiză rapidă a situației;
- evidențierea abaterilor de la indicatorii normali, cu sugestii.

În figura 5.3 este ilustrată o secvență din raportul statistic, prezentat în formă grafică. Aceste rapoarte se modifică automat la introducerea oricăror date noi sau la redactarea celor existente.



Figura 5.3. Rapoarte statistice în formă grafică

Pentru comoditate în utilizare, sistemul este implementat în două limbi – română și engleză. De asemenea, este elaborată versiunea de funcționare pe dispozitiv mobil: tabletă, smartphone (*figura 5.4*) Astfel, la efectuarea examinării în profilaxia primară și în cea secundară, medicul-neurolog nu va fi nevoit să completeze manual fișe pe hârtie, oferindu-i-se posibilitatea de a introduce datele direct în calculator sau în dispozitivul mobil. Vom menționa că dispozitivele mobile ar putea fi utile mai ales în screeningul realizat în cadrul profilaxiei primare în teritoriu.

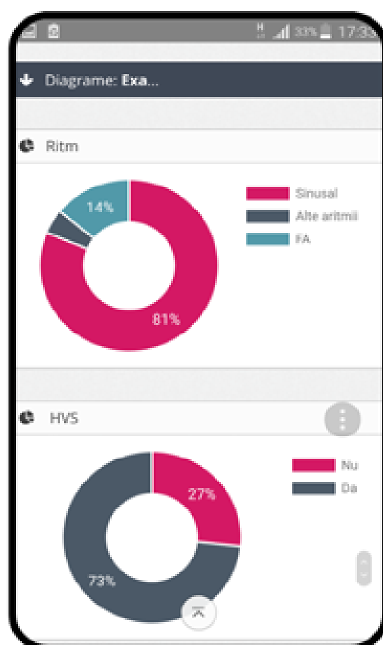


Figura 5.4. Sistemul *StrokeMD* în versiunea pentru dispozitive mobile

Cea de-a treia ediție a soluției *StrokeMD* a fost lansată în anul 2019 și conține date despre 340 de pacienți cu AVC primar sau secundar. Noua iterație a sistemului *StorkeMD* a fost completată cu un modul de calcul al grupelor de risc AVC. De asemenea, este oferită posibilitatea organizării profilului medicului cu lista pacienților asociați acestuia, precum și a profilului personal al pacientului, unde el poate ține evidența tuturor indicatorilor stării sănătății sale în timp.

Înregistrarea pacienților în sistemul informatic *StrokeMD* se efectuează doar în baza datelor colectate de Clinica de neurologie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău. În Republica Moldova, în anul 2018, aproximativ 80.000 de oameni trăiau cu povara unui AVC. Comparativ cu numărul total de pacienți cu AVC, baza de date *StrokeMD* pare a fi una modestă, dar pentru grupurile de cercetare este un început bun, care oferă posibilitatea testării metodelor de procesare a datelor.

În continuare oferim un sumar al datelor incluse în baza *StrokeMD*, care conține informații referitoare la 71% de pacienți, colectate în procesul examinărilor de profilaxie secundară, și 29% din cele de profilaxie primară (*figura 5.5*). Atât această diagramă, care ilustrează conținutul bazei de date, cât și celelalte diagrame statistice sunt obținute în mod automat prin modulul de vizualizare a rapoartelor statistice din cadrul sistemului.

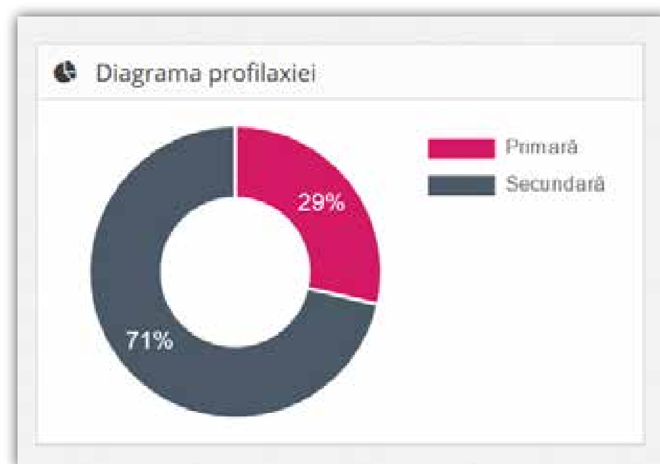


Figura 5.5. Diagrama profilaxiei pacienților înregistrați în baza de date *StrokeMD*

Cu toate că accidentul vascular cerebral prevalează la populația de sex masculin, în baza de date a sistemului nostru se constată un echilibru între cele două sexe (*figura 5.6*).

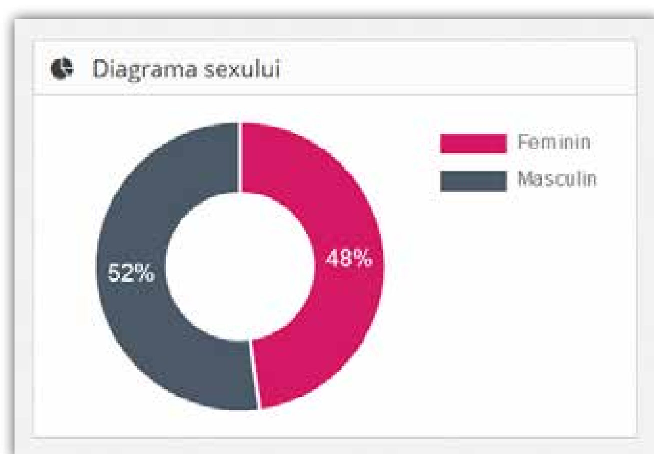


Figura 5.6. Diagrama raportului pacienților în funcție de sex, înregistrați în *StrokeMD*

În figura 5.7 este prezentat conținutul bazei de date în raport cu vârsta. Putem observa prezența mai multor categorii de vârstă, cu predominarea pacienților care au mai mult de 60 de ani.

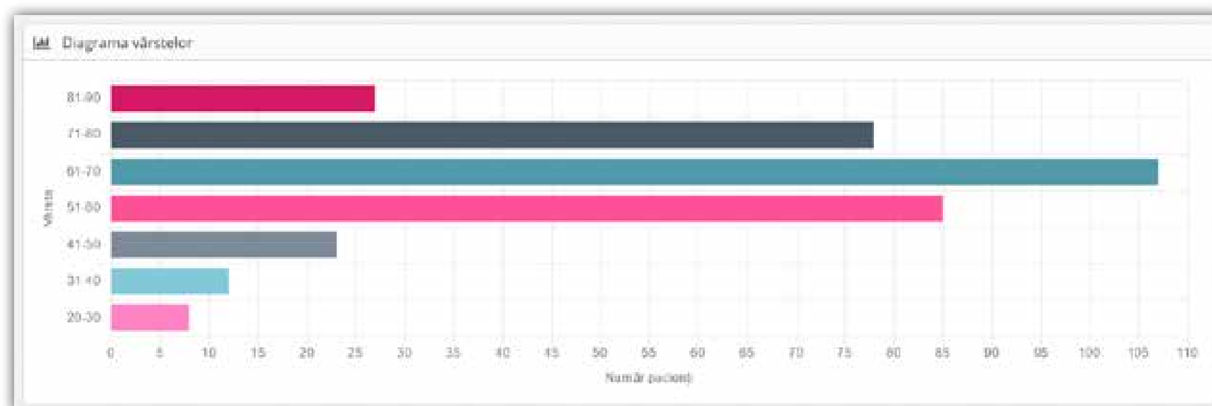


Figura 5.7. Diagrama vârstei pacienților înregistrați în baza de date *StrokeMD*

Modul de viață s-a dovedit a fi unul dintre factorii decisivi la clusterizarea pacienților în grupele de risc. Diagramele respective (*figura 5.8*) atestă că pacienții din baza *StrokeMD* preponderent au o activitate fizică moderată (50%), cu o distribuție proporțională a indicatorului consumului de alcool și o rată infimă a consumului de droguri.



Figura 5.8. Diagramele modului de viață

Figura 5.9 ilustrează antecedentele patologice. Astfel, constatăm că 86% din pacienții din baza de date *StrokeMD* nu au avut un AVC anterior versus 12% cu AVC întâmplat, 78% manifestă hipertensiune arterială, 18% – fibrilație atrială.



Figura 5.9. Diagramele antecedentelor patologice

Profilul medicului și profilul pacientului

După cum am menționat, în pofida progreselor atestate în informatizarea activităților din sănătate, înregistrările pe suport de hârtie rămân cele mai frecvente chiar și în țările dezvoltate [9]. Nu este o excepție nici Clinica de neurologie, în special la efectuarea examinărilor în teritoriu. Din această cauză, mai persistă problema actualizării tardive a datelor în baza *StrokeMD*, infiltrarea unor erori tehnice, precum și imposibilitatea monitorizării în dinamică a pacienților.

Pentru a soluționa această problemă, a fost dezvoltat profilul medicului și profilul pacientului, care oferă posibilitatea nu doar de stocare a datelor, ci și de vizualizare a progresului în timp pentru pacienții încadrați în acțiunile de profilaxie a AVC.

Profilul medicului prevede monitorizarea completă a datelor despre pacienți: analiza progresului, a factorilor comportamentali și metabolici – urmărirea în timp, suportul decizional, statistici de bază, evidența vizitelor etc.

Profilul pacientului (*figura 5.10*) prevede funcționalități de vizualizare și analitică a statisticilor proprii, urmărirea și stocarea analizelor, istoricul vizitelor la medici, monitorizarea progresului indicatorilor comportamentali și metabolici, calculator de risc de accident vascular cerebral.



Figura 5.10. Profilul pacientului.

Calculatorul de risc (*figura 5.11*) este compartimentat în trei etape, fiecare dintre ele fiind destinată unui grup de întrebări. Prima etapă este destinată parametrilor fiziologici, precum ar fi vârsta, greutatea corporală, grupul etnic (*figura 5.12*).

RISK CALCULATOR

Condiții

Acest calculator efectuează un calcul ipotetic al riscului cardiovascular utilizând modelul SCORE creat de Societatea Europeană de Cardiologie.

Rezultatul calculului folosind acest calculator se bazează doar pe un set limitat de valori ale indicatorilor selectați de utilizator, este dat în scop ilustrativ și nu determină nici o stare medicală și prezența (absența) problemelor de sănătate.

Calculatorul nu are drept scop stabilirea unui diagnostic sau a unei alte definiții a stării utilizatorului.

Evaluarea stării și a diagnosticului trebuie efectuată numai de un medic.

Da, sunt de acord cu termenii si conditiile de mai sus.

ACCEPT

Figura 5.11. Calculatorul de risc (Risk calculator) – termeni și condiții

RISK CALCULATOR

1 2 3 4

Vârsta: 30

La ce grup rasial / etnic aparțineți? Nu este specificat

Sexul: Masculin Feminin

Înălțimea: 170

Greutatea: 66

ÎNAPOI URMĂTOAREA

Figura 5.12. Setarea parametrilor fiziologici

Cea de-a doua grupă este cea a factorilor comportamentali: fumatul, consumul de alcool, alimentația, stresul etc. (*figura 5.13*).

RISK CALCULATOR

1 2 3 4

Fumați sau fumați în ultimul an?
DA NU

Consumați mai mult de o porție standard de alcool pe zi (aproximativ 40 ml de vodcă, 80 ml de vin, 140 ml de vin de masă, 340 ml de bere)?
DA NU

Mâncați cel puțin 6 porții de fructe sau legume pe zi?
DA NU

Practicați sportul? Efort fizic de cel puțin 2,5 ore pe săptămână?
DA NU

Ați avut un stres mental sau emoțional semnificativ în ultimul an?
DA NU

Părinții dvs. au avut un accident cerebral sau un infarct miocardic înainte de vârsta de 65 de ani?
DA NU

Luați medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale?
DA NU

Care este tensiunea arterială sistolică?
− 120 +

Figura 5.13. Setarea factorilor comportamentali

Cel de-al treilea compartiment ține de starea sănătății pacientului și de afecțiunile aferente: diagnosticarea cu diabet zaharat, infarct miocardic anterior sau alte boli coronare, traumatisme craniene, fibrilație atrială etc. (*figura 5.14*).

RISK CALCULATOR

1 2 3 4

Ați fost vreodată diagnosticat cu diabet?
DA NU

Ați fost vreodată diagnosticat cu boală cardiacă coronariană sau infarct miocardic?
DA NU

Ați fost vreodată diagnosticat că aveți o inimă mărită?
DA NU

Ați fost vreodată diagnosticat cu un ritm cardiac neregulat sau fibrilație atrială?
DA NU

Ați fost vreodată diagnosticat cu demență?
DA NU

Ați identificat cândva pierderea memoriei sau scăderea capacității de a memora bine?
DA NU

Ați suferit un traumatism cranian?
DA NU

Ați fost vreodată diagnosticat cu o circulație cerebrală tranzitorie? (Micro-stroke)
DA NU

Figura 5.14. Chestionar privind starea sănătății pacientului

În fine, calculatorul de risc oferă sugestii de îngrijire a sănătății, precum și un îndemn de a consulta specialiștii, dacă riscul este unul major sau mediu (*figura 5.15*).

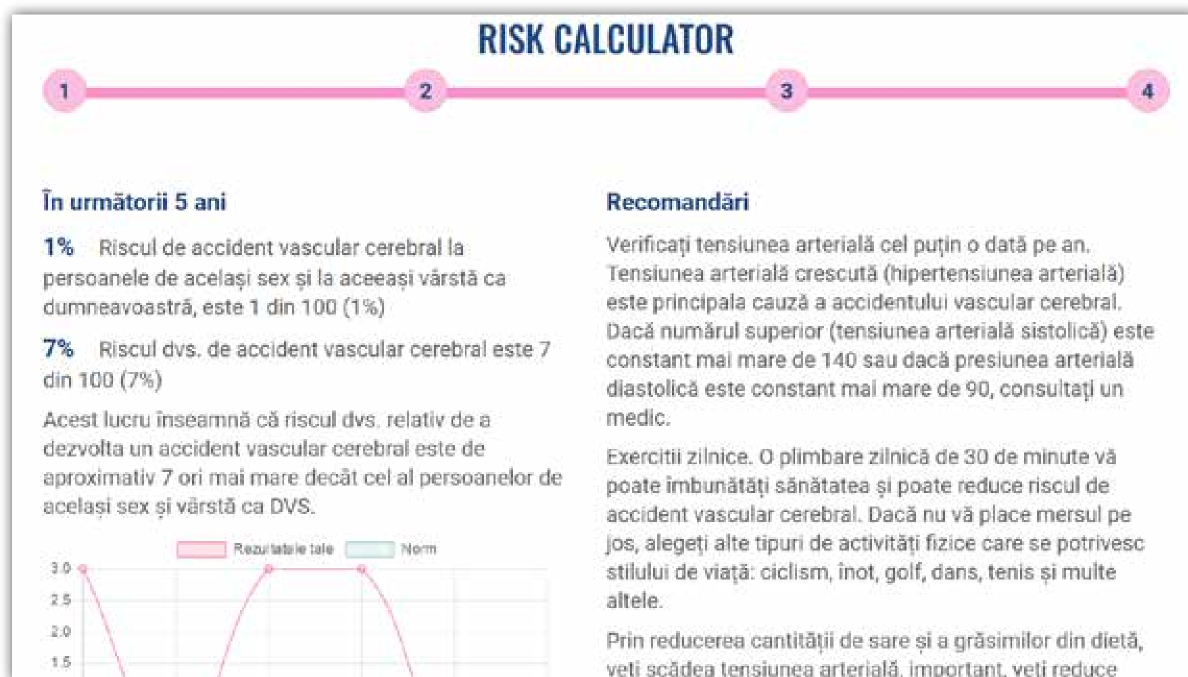


Figura 5.15. Concluzii și recomandări pentru pacient

5.3. Analiza comparativă a metodelor de predicţie a accidentului vascular cerebral

Metode de predicție a AVC

În mai multe surse din literatura de specialitate sunt descrise unele modele existente, destinate predicției accidentelor vasculare cerebrale. I.V. Sidyakina ș.a. [24] prezintă un model predictiv al evaluării letalității și recuperării funcționale după AVC severe și extrem de severe. Modelul prognozează aprecierea în conformitate cu scara Barthel la 1, 3, 6 și 12 luni după accident. Scopul modelului constă în predicția scenariului probabil al evoluției bolii bazându-se pe un șir de caracteristici de bază inițiale. Dacă scenariul devine mai bun ca rezultat al tratamentului, atunci terapia este considerată drept eficientă și viceversa.

Eric E. Smith ș.a. [25] expun un model de risc de accident vascular cerebral care oferă clinicienilor un instrument practic „la căpătâiul" pacientului în spital pentru stratificarea riscului de deces cauzat de AVC ischemic. Datele pentru acest studiu au fost colectate în perioada octombrie 2001 – decembrie 2007 de la 1036 de spitale implicând 274.988 pacienți cu AVC ischemic. Stabilirea riscului de mortalitate pentru fiecare pacient la internare oferă un pronostic valoros pentru bolnavi, membrii familiei și personalul medical, identificând persoanele cu un risc sporit de rezultate nefavorabile.

Un grup de cercetători din China [26] au propus un model în două nivele pentru analiza sindromului AVC ischemic acut. Au fost intervievați 166 de pacienți cu această afecțiune în 72 de ore de la ictus, din mai multe spitale situate în nordul Chinei, din august 2007 până în decembrie 2009, aceștia având vârsta cuprin-

să între 35 și 75 de ani, fără careva maladii specifice predefinite. A fost elaborat un chestionar al simptomelor cu 102 înregistrări privind sindromul de AVC acut cu obstrucție colaterală wind-phlegm.

Alte trei modele dezvoltate pentru a prezice rezultatul funcțional după AVC sunt descrise de J.M. Reid ș.a. [27]. Autorii și-au pus drept scop să stabilească dacă performanța modelelor ce descriu rezultatele AVC bazându-se pe variabile clinice simple, ar putea fi îmbunătățită adăugând variabile și informații clinice mai complexe, precum cele obținute de la prima tomografie computerizată (TC). În studiu au fost incluși 538 de pacienți cu AVC ischemic și hemoragic acut întâmplat în anii 2001–2002. Supraviețuirea independentă a fost evaluată la șase luni. Studiul a demonstrat că adăugarea variabilelor radiologice (obținute prin TC) nu a influențat substanțial rezultatele predicției.

G. Saposnik ș.a. [28] au propus un scor de predicție a mortalității cauzate de accidentul vascular cerebral, care se calculează imediat după spitalizarea pacienților cu AVC ischemic acut. Ei au realizat un studiu retrospectiv, care a inclus 12.262 de pacienți din comunitate, spitalizați în Ontario cu un AVC ischemic acut, cuprinzând perioada 2003-2008. Indicele lor de accident vascular cerebral constituie un instrument obiectiv pentru stratificarea riscului de mortalitate a pacientului individual la 30 de zile și la un an.

Alți cercetători [29] descriu modelele lor ce prezic supraviețuirea și recuperarea funcțională în termen de trei luni de la accidentul vascular cerebral acut. Pacienții sunt descriși conform vârstei și scorului NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), evaluat în șase ore după AVC. Modelele nu iau în considerație investigațiile imagistice sau cele de laborator, care au fost imposibil de obținut în cohorte mari într-un interval scurt de timp și cu un protocol de evaluare standardizat. Ele sunt axate pe variabile ușor accesibile, care nu necesită o tehnică sofisticată și un interval de timp strict. Aceste modele au fost elaborate cu datele din banca de date privind AVC, oferite de colaboratorii germani. Pentru testarea modelelor a fost utilizat setul de date din *Virtual International Stroke Trials Archive* (VISTA). Arhiva respectivă a fost creată cu scopul de a oferi acces la datele pacienților pentru a realiza analize exploratorii și testarea ipotezelor.

VISTA include date referitoare la peste 15.000 de pacienți, însă doar 5843 din ei au satisfăcut criteriile specificate de includere (cum ar fi: evaluarea de bază în 24 de ore de la debutul accidentului vascular cerebral, inclusiv înregistrarea deficitului neurologic în baza NIHSS; confirmarea diagnosticului de AVC prin imagini cerebrale în decurs de șapte zile; rezultatul evaluat între 1 și 6 luni de la debutul afecțiunii, inclusiv înregistrarea indexului Barthel sau a mortalității.

Desigur, există cercetări, precum și modele matematice, care prezic accidentul vascular cerebral. Dar astfel de modele sunt cu mult mai puține. Aditya Khosla ș.a., în studiul lor [30] compară modelul de riscuri proporționale Cox cu o abordare de machine learning pentru predicția AVC în baza setului de date din studiul privind sănătatea cardiovasculară (Cardiovascular Health Study – CHS). În lucrare se discută probleme importante ale seturilor de date medicale: înlocuirea datelor lipsă prin valori substituite, alegerea caracteristicilor și predicția; este prezentat un algoritm de regresie cenzurată în baza marjei. Autorii au reușit de asemenea să găsească potențiali factori de risc care nu au fost identificați anterior prin abordările tradiționale. În experimentele lor a fost examinată problema de predicție a accidentului vascular cerebral pentru o perioadă de cinci ani din datele ce se conțin în CHS. La început, au exclus din setul de date inițiale

persoanele care au suferit anterior un AVC, apoi au eliminat caracteristicile cu mai mult de 60% înregistrări lipsă. Setul de date obținut includea 796 de caracteristici pentru 4988 de persoane cu 299 incidențe AVC. Ulterior a fost aplicată regresia logistică L1 cu regularizare și a fost redus numărul de caracteristici la circa 200. În cele din urmă, folosind procedura de selecție a funcțiilor pentru acest set redus de date, s-a obținut setul final cu 19 caracteristici (modelul M3 din tabelul 5.1).

Alți cercetători [31] au efectuat o investigație inteligibilă a factorilor de risc pentru accidentele vasculare cerebrale în contextul CHS, aplicând modelul BMA (Bayesian model averaging) pentru selecția variabilelor în modelele de risc proporțional Cox.

Obiectivul studiului realizat de Th. Lumleya ș.a. [32] l-a constituit construirea unui model de predicție a AVC pentru populația în vârstă din SUA (modelul M2 din tabelul 5.1) și evaluarea exactității altor modele de predicție pentru această populație, publicate anterior. Subiecții studiului, 2495 de bărbați și 3393 de femei cu vârsta de 65 de ani și mai mult, urmăriți pe parcursul a 6,3 ani, au fost incluși și în CHS. Din 5711 participanți care nu aveau la început accidente vasculare cerebrale, 399 au suferit accidente pe parcurs. În acest studiu, autorii compară modelul lor cu cel al studiului Framingham, publicat anterior, precum și cu modelul israelian al bolii cardiace ischemice. Astfel, a fost necesar de stabilit echivalența între setul de date folosit de ei și seturile de date ale acestor două modele.

Există o cercetare bazată pe cohorta Framingham Heart Study (FHS) (modelul M1 din tabelul 5.1 [34]). Probabilitatea de accident vascular cerebral a fost calculată folosind modelul Cox pentru riscuri proporționale pentru fiecare sex (masculin/feminin). Cohorta examinată (2372 de bărbați și 3362 de femei cu vârsta cuprinsă între 55 și 84 de ani, care nu suferiseră un AVC) a fost urmărită timp de 10 ani. În această perioadă, în acea cohortă au avut loc 472 de AVC. În baza factorilor de risc (modelul M1 din tabelul 5.1), pentru care datele respective pot fi obținute cu ușurință în timpul examinării medicale ordinare, poate fi evaluat riscul de accident vascular cerebral.

Există un studiu relativ nou [35] (modelul M5 din tabelul 5.1), impresionant prin numărul de subiecți examinați (3.182.325 de bărbați și 2.532.986 de femei), urmăriți pe parcursul a 10 ani (începând cu 2002-2003 până în 2013). Pentru cercetare au fost folosite datele din registrul național coreean de date medicale. Modelul a fost elaborat pentru a prezice prevalența unui accident vascular cerebral în următorii 10 ani, nivelul riscului de AVC fiind clasificat în cinci categorii. În baza modelului, pentru pacienți au fost formulate și plasate în serviciul de evidență personală *Banca mea de sănătate* avertismente personalizate și mesaje de corectare a modului de viață.

Modelele menționate [30-32, 34], care prezic parcursul AVC, se bazează pe cunoscutele seturi de date, precum studiul de sănătate cardiovasculară (CHS) și insuficiența cardiacă coronariană (FHS). Aceste seturi de date sunt deosebit de importante. Totodată, există modele bazate pe seturi de date mici: de exemplu, I. Tănăsoiu ș.a. [33] (modelul M4 din tabelul 5.1) prezintă un sistem care utilizează rețele neurale artificiale pentru predicția riscului de AVC, identificând patru niveluri ale acestuia. Setul de antrenare constă din 108 pacienți și 11 factori de risc. Modelul simulează activitatea creierului uman și, la introducerea datelor respective pentru pacient, prezice nivelul riscului de AVC.

Scurtă introducere în studiul de sănătate cardiovasculară (CHS) și în studiul de insuficiență cardiacă coronariană (FHS)

După cum am descris anterior, mai multe din metodele menționate se bazează pe două surse: CHS (https://chs-nhlbi.org/) și FHS (https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/). Aceste proiecte au fost inițiate de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI) din SUA. Primul a demarat în 1987 pentru a identifica factorii de risc în dezvoltarea și progresul bolilor cardiovasculare legate de debutul maladiilor coronariene ale inimii și AVC la adulții de 65 de ani și mai în vârstă: 5888 de participanți din patru comunități americane. În perioada 1989-1999, toți participanții au fost supuși unor examene clinice anuale ample. La fiecare jumătate de an dintre examinările clinice, iar atunci când pacientul nu vizita clinica – telefonic, era stabilită starea de sănătate a participanților și necesitatea de spitalizare.

Principalele rezultate ale examinărilor le-au constituit bolile coronariene, angina, insuficiența cardiacă, accidentele vasculare cerebrale, atacurile ischemice tranzitorii, claudicația și mortalitatea. Examinările de la bun început au inclus un interviu la domiciliu și un examen clinic ce a evaluat factorii de risc tradiționali pentru bolile cardiovasculare și măsurări ale bolilor subclinice (cum ar fi ecografia carotidei, ecocardiografia, electrocardiografia și funcția pulmonară). Ulterior au fost adăugate componente mai noi cum ar fi rezonanța magnetică nucleară craniană, fotografii retinale și teste ale funcției endoteliale. Din 1999, participanții continuă să fie contactați telefonic la fiecare șase luni pentru a stabili starea lor de sănătate. Decizia de stopare a includerii altor evenimente a fost luată în iunie 2015. Datele de la CHS au condus la publicarea a peste 1500 de lucrări științifice. Pe măsură ce persoanele din cohortă au îmbătrânit, CHS a devenit un studiu important al procesului de îmbătrânire.

FHS este cel de al doilea proiect al Institutului Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (din 1971 – în colaborare cu Universitatea Boston) și este axat pe Insuficiența cardiacă coronariană. Acesta este un studiu continuu pe termen lung al sistemului cardiovascular pe o cohortă ce include locuitorii orașului Framingham. A fost început în 1948, cohorta inițială includea 5209 adulți cu vârsta cuprinsă între 30 și 62 de ani la prima examinare, care nu aveau în istorie un atac de cord sau un accident vascular cerebral. Studiul trebuia să dureze 20 de ani. Dar și după sfârșitul acestei perioade cercetările au continuat. Acum este la a treia generație de participanți. Există mai multe cohorte ce reflectă generații diferite. Una dintre cele fondate în 1994 este considerată sursa și moștenirea în studiul factorilor cardiaci. Participanții la FHS, copiii și nepoții lor, au acceptat în mod voluntar să se supună unui studiu istoric medical detaliat, examinărilor fizice și testelor medicale la fiecare doi ani, creând o mulțime de date despre sănătatea fizică și psihică, în special despre bolile cardiovasculare. În ultimii 50 de ani, FHS a generat aproape 1200 de articole în reviste medicale importante. Conceptul factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare a devenit o parte integrantă a curriculumului medical modern și a permis dezvoltarea tratamentelor eficiente și a strategiilor de prevenire în practica clinică.

Tabelul 5.1. Parametrii frecvenți în cinci modele

Parametri	M1	M2	M3	M4	M5
Vârstă	**+/=**	**+/=**	**+/=**	**+/=**	**+/=**
Sex	**+/=**	**+/=**		**+/=**	**+/=**
Dislipidemie				**+/** 1-3	
Circumferința abdominală				**+/=**	
HVS la ecocardiogramă				+/3-1	
HVS ECG Sokolov-Lyon				+/3-1	+/-
Rata filtrării glomerulare				+/-	
Grosimea peretelui ventriculului stâng				+/3-1	
ECG HVS	**+/=**	**+/=**			
Glicemia postprandială				+/2-1	
Glicemia a jeun				+/2=1	
Starea anterioară	+/-	+(=6)/3		+(=3)/1	+(=3)/1
Tensiunea arterială sistolică	+/-	+/-	+/-		+/-
Utilizarea terapiei antihipertensive	**+/=**				**+/=**
Diabet zaharat	+/-	+/-			+/-
Glicemia de repaus alimentar		**+/=**			
Fibrilație atrială (prin ECG)	+/-	+/-			+/-
Creatinină		+/-	+/+		
Timpul de parcurgere a 16 ft (picioare), în secunde		+/-	+/-		
Fumător	+/+				
Numărul de simboluri codificate corect (Digit Symbol Substitution Test)		+/-			
Medicația totală		+/+			
Starea generală a sănătății		+/-			
Anormalitate ECG		+/-			
Stenoză dreapta/stânga/ %		+/+			
Scor leziuni cardiace		+/-			
Raportul minim al tensiunii gleznă/braț		+/-			
MMSE (minitest pentru examinarea stării mentale) cu 35 de puncte		+/-			
Masa ventriculară stânga		+/-			
Capacitatea pulmonară totală		+/-			

5.4. Sisteme de analiză a datelor

Actualmente există un spectru larg de sisteme pentru analiza datelor (de exemplu, Orange, Weka, Rattle GUI, RapidMiner, ELKI, CMSR Data Miner, VIKAMINE etc.), iar 50 din ele formează topul unui clasament [36]. Au fost examinate mai multe sisteme, efectuându-se o evaluare a lor din punctul de vedere al aplicabilității pentru problemele din sistemul *StrokeMD*. O caracteristică succintă ar fi următoarea:

- *Orange* reprezintă un sistem pentru mineritul datelor și machine learning bazat pe componente, scrise în limbajul Python. Oferă posibilitatea de vizualizare a datelor Open Source și analiza lor, fiind aplicabil pentru novici și experți.
- *WEKA* (Waikato Environment for Knowledge Analysis) este o suită de aplicații machine learning, scrisă în limbajul Java, și reprezintă o colecție bogată de algoritmi pentru mineritul datelor.
- *Rattle GUI* este un soft gratuit și Open Source cu interfață grafică pentru mineritul datelor, care utilizează limbajul de programare pentru procesare statistică R.
- *RapidMiner* oferă un mediu integrat de machine learning, mineritul datelor și al textelor, analiză predictivă și analiză de business. Este utilizat pentru mediul de afaceri, aplicații industriale, de cercetare, educație, formare, elaborarea prototipurilor rapide și dezvoltarea de aplicații.
- *ELKI* (Environment for DeveLoping KDD-Applications Supported by Index-Structures) este un proiect de cercetare universitară cu analiză-cluster avansată și metode de detectare a datelor aberante. Este scris în limbajul Java și oferă o colecție mare de algoritmi extrem de parametrizabili pentru a permite evaluarea ușoară și corectă și a efectua analiza comparativă a algoritmilor.
- *CMSR Data Miner* oferă un mediu integrat pentru modelarea predictivă, segmentarea, vizualizarea datelor, analiza datelor statistice și evaluarea modelului bazat pe reguli. Acesta conține de asemenea un mediu de analiză integrat și un motor bazat pe reguli, destinat utilizatorilor avansați.
- *VIKAMINE* (Visual, Interactive and Knowledge intensive Analysis and MINing Environment) este o aplicație-client bogată, implementată în Java [37]. Reprezintă un mediu ce oferă facilități pentru mineritul subgrupurilor și prin pluginuri poate fi extins pentru funcționalități adiționale [38].

Din multitudinea acestor sisteme am selectat trei bazate pe limbajul Java pentru o evaluare mai profundă, și anume: VIKAMINE, ELKI și WEKA.

1. Sistemul *VIKAMINE* reprezintă un mediu integrat cu editoare de caracteristici și componente pentru descoperirea automată și interactivă a subgrupurilor, pentru introspecția subgrupurilor și analiza lor, pentru includerea și editarea cunoștințelor, și, în cele din urmă, pentru inspecția vizuală, analiza și compararea subgrupurilor [37]. Spre deosebire de sistemele de explorare a datelor de uz general, este specializat în descoperirea subgrupurilor și mineritul șabloanelor. Sistemul se axează pe metode vizuale, interactive și de cunoaștere intensivă și își propune să integreze un șir distinct de caracteristici, cu o interfață ușor de utilizat [39].
2. *ELKI* este un software pentru descoperirea cunoștințelor în bazele de date, creat pentru a fi folosit în cercetare și în predare, autorul principal fiind prof. Hans-Peter Kriegel de la Universitatea *Ludwig Maximilian* din Munich, Germania. Sistemul are ca scop să permită dezvoltarea și evaluarea algo-

ritmilor avansați de exploatare a datelor și interacțiunea acestora cu structurile bazelor de date [40]. ELKI încorporează și suportă structuri arbitrare indexate, care operează cu seturi de date supradimensionate, de volum mare. Accentul principal în dezvoltarea ELKI a fost pus pe clusterizare, în mod special – pe clusterizare subspațială (paralelă axelor, precum și orientată arbitrar) [41].

3. *WEKA* este o colecție de programe machine learning răspândită pe larg, elaborată în Universitatea *Waikato*, Noua Zeelandă [42, 43]. Ea conține o serie de instrumente de vizualizare și algoritmi de analiză, urmărind ca accesul la aceste funcții să fie ușor și comod. Printre avantajele sistemului WEKA se numără:
   - acces liber în condițiile licenței publice GNU;
   - portabilitate, grație faptului că sistemul este completamente implementat în limbajul de programare Java, ceea ce îi asigură posibilitatea de rulare pe orice platformă de calcul;
   - o colecție vastă de tehnici de modelare și de preprocesare a datelor;
   - o interfață grafică comodă.

Aceste calități ne-au făcut să ne oprim în alegerea noastră asupra acestui sistem, care este poziționat printre primele în lista menționată mai sus a celor 50 cele mai bune softuri gratuite pentru mineritul datelor, alcătuită de Compania Predictive Analytics Today [36]. Un argument în plus în alegerea noastră l-a constituit și faptul existenței datelor referitoare la aplicarea acestui soft în medicină și în biologie.

În pofida faptului că există un număr mare de modele predictive de succes diferit în domeniul AVC, precum și în cele adiacente, cercetătorii continuă să lucreze la elaborarea unor noi modele, pentru aceasta existând anumite motive. Diferențele de climă, de condiții sociale, echipamentul medical din instituțiile de profil și accesibilitatea lui pentru un spectru larg al populației – toți acești factori și mulți alții ar putea face ca modelele existente să nu fie potrivite pentru anumite regiuni [24].

Totodată, apariția tehnologiilor noi, a instrumentelor mai ieftine și mai accesibile poate facilita elaborarea unor modele mai eficiente. La alegerea dintre modelele existente, precum și la crearea celor noi, trebuie să fie luați în considerație mai mulți factori. C. Counsell și M. Dennis, în lucrarea lor de sinteză [44], au examinat 83 de modele predictive pentru manifestările accidentului vascular cerebral, dar numai patru din ele au fost apreciate drept satisfăcătoare din punctul de vedere al criteriului de calitate.

Alți parametri importanți sunt accesibilitatea și simplitatea obținerii datelor de intrare, care să nu fie costisitoare și excesiv de laborioase. Spre exemplu, într-unul dintre modelele validate pozitiv se cerea efectuarea investigației cu rezonanță magnetică în primele 36 de ore de la producerea AVC [45], ceea ce în condițiile Republicii Moldova nu este întotdeauna realizabil.

5.5. Modelarea matematică a factorilor de risc

Selectarea metodelor de analiză a datelor din sistemul *StrokeMD*

Datele din sistemul *StrokeMD* necesită un sistem multifuncțional de procesare analitică, ce ar putea fi aplicat pentru crearea diferitor modele. În urma analizei comparative a diferitor medii de procesare a datelor, am optat pentru sistemul WEKA, grație colecției mari de metode incluse și extinderii lui permanente.

Inițial, acest sistem a fost destinat identificării informațiilor din datele neprelucrate, colectate din domeniile agricole. Ulterior s-a dovedit însă aplicabilitatea lui pentru diverse domenii. Este un sistem Open Source, cu distribuire gratuită, ceea ce îl face atractiv în comparație cu sistemele similare comerciale. WEKA oferă mai multe posibilități de explorare a datelor: instrumente pentru preprocesare, clasificare, regresie, grupare; reguli de asociere. De asemenea, se oferă un bun instrumentar pentru vizualizarea datelor. Algoritmii WEKA pot fi aplicați direct unui set de date sau pot fi accesați din propriul cod Java. Aplicația reprezintă un instrument care acceptă noi scheme de instruire și de extragere a informațiilor utile sub formă de modele.

Inițial scrisă în limbajul C, aplicația WEKA a fost rescrisă complet în Java și este compatibilă cu aproape toate platformele de operare. Este uşor de utilizat, cu o interfață grafică ce permite ajustarea rapidă a operațiilor. WEKA operează în condiția că datele utilizatorului sunt disponibile ca fișier sau relație, iar aceasta înseamnă că fiecare obiect de date este descris de un număr fix de atribute, care de obicei sunt de un anumit tip, valori alfa-numerice sau numerice. Aplicația WEKA le oferă utilizatorilor un instrument pentru a identifica informațiile implicite ce se conțin în baze de date și fișiere, operând cu opțiuni simple de utilizat și interfețe intuitiv clare.

Componentele principale sunt:

- instrumentele de preprocesare,
- algoritmii de învățare,
- algoritmii de clusterizare,
- regulile de asociere,
- metodele de evaluare,
- interfața grafică,
- instrumentele pentru comparația clasificatorilor.

Pentru determinarea metodicii de lucru în mediul WEKA, în scopul dezvoltării metodelor de analiză a datelor medicale și a factorilor de risc, a fost creat un set de date simulate, care au servit pentru testarea posibilităților sistemului. Inițial am lucrat cu datele despre 32 de pacienți virtuali, care au fost prezentate în formatul specific sistemului. Pentru început a fost creat modulul relation.arff, cu date de tip numeric și de tip text, conținând 39 de atribute:

```
@relation stroke
@attribute Activitatea-fizica {‚medie', ‚usoara', ‚grea'}
@attribute Consumul-cafelei {‚>2_cafele/zi', ‚Ocazional', ‚Nu_consuma'}
@attribute Age {‚10-19', ‚20-29', ‚30-39', ‚40-49', ‚50-59', ‚60-69', ‚70-79', ‚80-89', ‚90-99'}
@attribute Tip-loc-domicil {‚Urban', ‚Rural'}
@attribute Sex {‚m',‚f'}
@attribute Tabagism {‚Nefumator', ‚Fumator_pasiv', ‚Fost_fumator', ‚Fumator_tigari', ‚Pipa'}
@attribute Migrena {‚da', ‚nu'}
@attribute Valvulopatie {‚0', ‚1-5', ‚6-10', ‚11-15', ‚16-20', ‚21-25'}
@attribute Dislipidemie {‚da', ‚nu'}
@attribute Infarct-miocardic {‚0', ‚1-5', ‚6-10', ‚11-15', ‚16-20', ‚21-25'}
@attribute Hipertens-arter {‚-1', ‚0', ‚1-5', ‚6-10', ‚11-15', ‚16-20', ‚21-25', ‚26-30'}
@attribute Atac-cerebral-tranz {‚0', ‚1', ‚>1'}
```

@attribute Diabet {‚Nu_s-a_depistat', ‚Primar_depistat', ‚Tip_I', ‚Tip_II'}
@attribute Endocardita-septica {‚da', ‚nu'}
@attribute Accident-vascular-cerebral {‚Nu_a_avut_loc', ‚Ischemic', ‚Hemoragic'}
@attribute Insuficienta-cardiaca {‚da', ‚nu'}
@attribute Grad-obezitate {‚none', ‚grad1', ‚grad2', ‚grad3', ‚Suprapondere'}
@attribute Tip-obezitate {‚none', ‚gluteo-femural', ‚abdominal'}
@attribute Stenoza-arterelor-magistrale {‚nu_s-a_depistat', ‚vertebrala', ‚carotida'}
@attribute Proteza-valvulara {‚da', ‚nu'}
@attribute Fibrilatie-atriala {‚nu_s-a_depistat', ‚permanenta', ‚paroxistica'}
@attribute Boala-ischemica-cord {‚0', ‚1-5', ‚6-10', ‚11-15', ‚16-20', ‚21-25'}
@attribute Scara-Rankin {‚N_A', ‚poate_sine_statat', ‚nu_apt_dar_poate_fara_ajut', ‚necesita_ajut_dar_merge_sing', ‚nu_poate_ingr_si_merge', ‚tinut_la_pat'}
@attribute NIHSS-Vol-misc-glob-oculari {‚N_A', ‚volum_complet', ‚Parez_part_priv', ‚Deviere_part_glob_ocul'}
@attribute NIHSS-Camp-vedere {‚N_A', ‚Pastrat', ‚Hemeanopsie_part', ‚Hemeanopsie_total', ‚Hemeanopsie_bilat'}
@attribute NIHSS-Forta-picior-stang {‚N_A', ‚Forta_musc_nu_deregl', ‚Pareza_usoara', ‚Pareza_moderata', ‚Pareza_profunda', ‚Plegie'}
@attribute NIHSS-Forta-picior-drept {‚N_A', ‚Forta_musc_nu_deregl', ‚Pareza_usoara', ‚Pareza_moderata', ‚Pareza_profunda', ‚Plegie'}
@attribute NIHSS-Ataxia-membr {‚N_A', ‚Lipseste', ‚Prezent_maini_sau_picioar', ‚Prezent_maini_si_picioar'}
@attribute NIHSS-Reactia-stimuli {‚N_A', ‚React_normal', ‚React_unii_stimuli', ‚React_lips'}
@attribute NIHSS-Dizartria {‚N_A', ‚Articul_normal', ‚Dizartr_usoara_moder', ‚Vorb_neclar'}
@attribute NIHSS-Paralizie-faciala {‚N_A', ‚Lipseste', ‚Minima', ‚Partiala', ‚Totala'}
@attribute NIHSS-Forta-mana-dreapta {‚N_A', ‚Forta_musc_nu_deregl', ‚Pareza_usoara', ‚Pareza_moderata', ‚Pareza_profunda', ‚Plegie'}
@attribute NIHSS-Forta-mana-stanga {‚N_A', ‚Forta_musc_nu_deregl', ‚Pareza_usoara', ‚Pareza_moderata', ‚Pareza_profunda', ‚Plegie'}
@attribute NIHSS-Sensibilitatea {‚N_A', ‚Intacta', ‚Part_deregl', ‚Total_deregl'}
@attribute NIHSS-Indeplinirea-ordin {‚N_A', ‚Doua_corecte', ‚Unu_corect', ‚Nu_indeplin'}
@attribute NIHSS-Nivel-constient {‚N_A', ‚Constiinta_clara', ‚Somnolenta', ‚Stupor', ‚Coma'}
@attribute NIHSS-Raspuns-coerent-doua-intreb {‚N_A', ‚Doua_corecte', ‚Unu_corect', ‚Ambele_incorecte'}
@attribute NIHSS-Afazia {‚N_A', ‚Afazia_lipseste', ‚Afazia_usoara_sau_moderata', ‚Afazie_pronuntata', ‚Mutism'}
@attribute Gravitate {‚Usoara', ‚Moderat', ‚Moderat-Sever', ‚Sever'}

În conformitate cu atributele stabilite, a fost creat fișierul cu date despre pacienți. Dată fiind complexitatea prezentării, cauzată de lungimea rândului de text, în cele ce urmează afișăm doar un fragment din ele:

@data‚medie','>2_cafele/zi','40-49','Urban','m','Fumator_pasiv','nu','1-5','nu','0','1-5','0','Tip_I','nu','Ischemic','nu','grad3','abdominal','nu_s-a_depistat','nu','nu_s-a_depistat','0','poate_sine_statat','volum_complet','Pastrat','Forta_musc_nu_deregl','Forta_musc_nu_deregl','Lipseste','React_normal','Articul_normal','Minima','Forta_musc_nu_deregl','Forta_musc_nu_deregl','Intacta','Doua_corecte','Stupor','Doua_corecte','Afazia_lipseste','Usoara'

....

Deoarece nu toate modelele admit valori de tip text, a fost creat un fișier similar, în care datele de tip text au fost codificate prin valori numerice. Un fragment cu datele despre pacienți în conformitate cu cele 39 de atribute codificate este prezentat mai jos.

```
@data
1,1,4,1,1,2,2,2,2,1,3,1,3,2,2,2,4,3,1,2,1,1,1,3,2,2,4,2,2,2,3,2,2,4,3,2,2,2,2,2
2,2,7,2,1,1,2,1,1,1,5,1,1,2,2,1,2,3,1,2,1,3,1,5,2,2,4,4,4,2,3,3,4,4,2,2,4,2,2,2
2,1,8,1,1,1,2,4,2,3,6,1,1,2,2,1,1,1,3,2,1,5,1,2,2,2,2,3,2,2,2,3,2,3,2,2,2,2,2,1
1,2,7,1,1,1,2,1,2,1,3,1,1,2,1,2,1,1,1,2,1,2,1,2,2,2,3,3,2,2,2,3,3,3,2,2,2,2,2,2
1,1,6,1,1,3,2,1,2,1,5,1,1,2,1,2,2,3,3,2,1,2,1,5,3,3,4,4,4,4,4,4,4,4,4,3,3,3,4,4
1,2,6,1,1,1,2,1,2,1,4,1,1,2,2,1,2,3,3,2,1,2,0,5,2,2,3,3,3,3,4,4,4,4,3,2,2,2,4,3
2,2,8,1,2,1,2,1,1,1,5,1,1,2,2,2,1,3,3,2,2,4,1,5,2,2,3,3,3,3,4,4,4,4,4,2,2,2,4,3
3,3,4,2,1,4,2,1,2,2,3,1,4,2,2,1,3,3,3,2,1,2,1,5,3,3,3,3,3,4,4,4,3,3,4,3,2,3,3,3
1,1,5,1,1,3,1,1,1,1,5,1,4,2,2,1,4,3,3,2,1,3,1,5,3,4,3,4,3,3,4,4,4,4,4,2,2,2,4,3
3,1,6,1,1,4,2,2,2,1,3,1,4,2,2,1,2,2,2,2,2,2,0,3,2,2,3,4,2,2,2,3,2,3,2,3,2,2,2,2
2,2,6,1,2,1,1,1,1,1,4,1,4,2,2,2,4,3,3,2,1,2,0,2,2,2,2,3,2,2,2,3,3,2,2,2,2,2,2,1
1,3,4,1,1,1,1,1,1,1,3,1,1,2,2,2,1,1,1,2,1,2,1,4,2,2,4,3,3,3,4,4,4,4,4,2,2,2,4,3
3,3,6,2,1,4,2,1,1,1,5,1,1,2,2,2,1,1,1,2,1,1,1,3,2,3,3,2,2,2,3,2,2,3,3,2,2,2,2,2
1,3,5,2,1,4,2,1,2,2,4,1,1,2,1,2,3,3,3,2,1,2,0,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2,4,2,2,1
```

....

Aceste atribute au fost descrise prin specificarea tipului, și anume:

```
@relation stroke
@attribute Activitatea-fizica NUMERIC
@attribute Consumul-cafelei NUMERIC
@attribute Age NUMERIC
@attribute Tip-loc-domicil NUMERIC
@attribute Sex NUMERIC
@attribute Tabagism NUMERIC
@attribute Migrena NUMERIC
@attribute Valvulopatie NUMERIC
@attribute Dislipidemie NUMERIC
@attribute Infarct-miocardic NUMERIC
@attribute Hipertens-arter NUMERIC
@attribute Atac-cerebral-tranz NUMERIC
@attribute Diabet NUMERIC
@attribute Endocardita-septica NUMERIC
@attribute Accident-vascular-cerebral NUMERIC
@attribute Insuficienta-cardiaca NUMERIC
@attribute Grad-obezitate NUMERIC
@attribute Tip-obezitate NUMERIC
@attribute Stenoza-arterelor-magistrale NUMERIC
@attribute Proteza-valvulara NUMERIC
@attribute Fibrilatie-atriala NUMERIC
@attribute Boala-ischemica-cord NUMERIC
@attribute Scara-Rankin NUMERIC
@attribute NIHSS-Vol-misc-glob-oculari NUMERIC
```

@attribute NIHSS-Camp-vedere NUMERIC
@attribute NIHSS-Forta-picior-stang NUMERIC
@attribute NIHSS-Forta-picior-drept NUMERIC
@attribute NIHSS-Ataxia-membr NUMERIC
@attribute NIHSS-Reactia-stimuli NUMERIC
@attribute NIHSS-Dizartria NUMERIC
@attribute NIHSS-Paralizie-faciala NUMERIC
@attribute NIHSS-Forta-mana-dreapta NUMERIC
@attribute NIHSS-Forta-mana-stanga NUMERIC
@attribute NIHSS-Sensibilitatea NUMERIC
@attribute NIHSS-Indeplinirea-ordin NUMERIC
@attribute NIHSS-Nivel-constient NUMERIC
@attribute NIHSS-Raspuns-coerent-doua-intreb NUMERIC
@attribute NIHSS-Afazia NUMERIC
@attribute Gravitate NUMERIC

La utilizarea tehnicilor de machine learning se efectuează antrenarea modelului pe un număr mai mare de eșantioane, după care se verifică calitatea lui pe un număr mai mic. În cazul nostru, am operat cu 21 de eșantioane pentru antrenare și cu 11 pentru testare.

Imediat după introducerea datelor, utilizând funcția de vizualizare pot fi observate corelațiile dintre date. În figura 5.16 este prezentată dependența gravității AVC în raport cu activitatea fizică (cu trei valori posibile: *ușoară*, *medie*, *grea*). Menționăm că datele nu sunt reale, ci simulate, iar exemplele de mai jos sunt destinate doar ilustrării metodei, nu și evaluării rezultatelor.

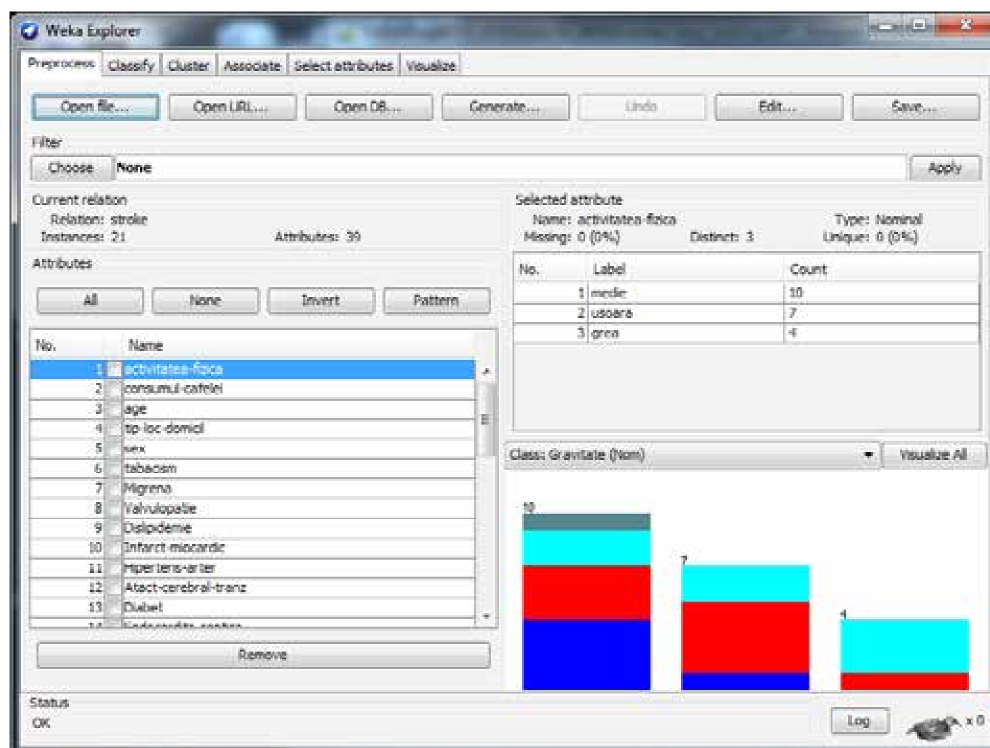


Figura 5.16. Vizualizarea corelației a două atribute

Prin selectarea opțiunii **Visualize All** este posibil de vizualizat corelarea atributului selectat ca Class, în cazul de față (*figura 5.17*) acesta fiind gravitatea AVC (cu patru valori posibile: ”ușoară”, ”moderată”, ”moderat-severă”, ”severă”) în funcție de fiecare atribut din toată lista disponibilă.

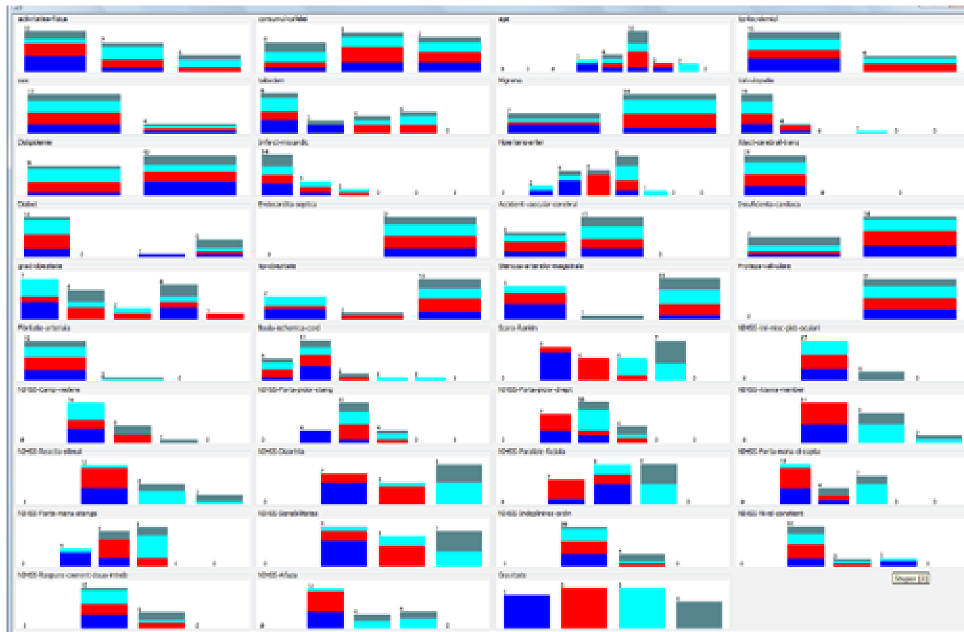


Figura 5.17. Corelarea atributelor în raport cu gravitatea AVC

Aplicând asupra acestor date una dintre procedurile de clasificare (Pruned tree) în conformitate cu gradul de severitate a AVC, vom obține următoarele rezultate (*figura 5.18*):

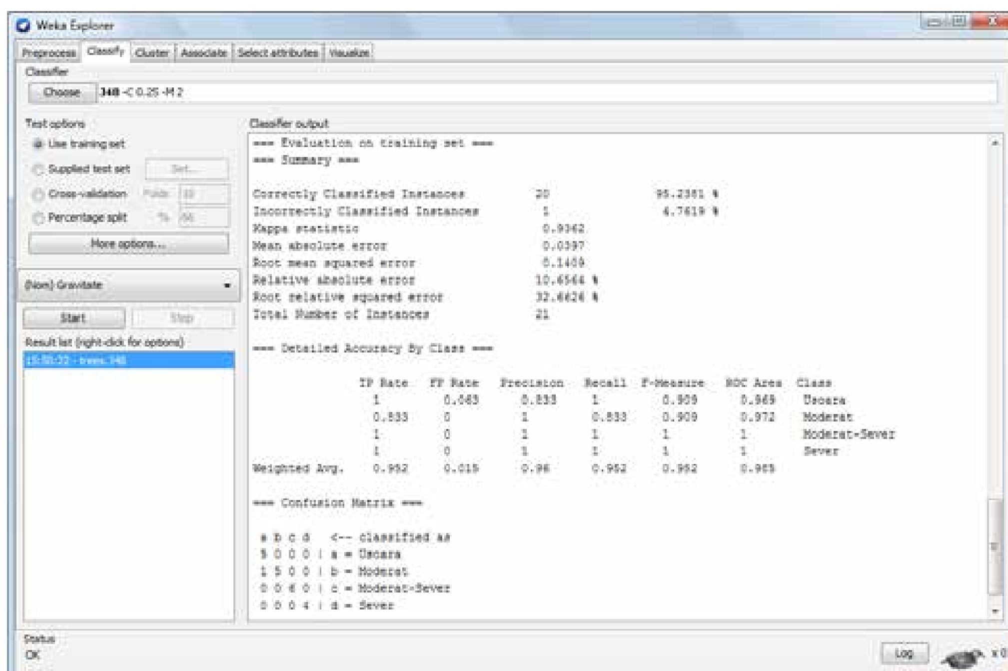


Figura 5.18. Clasificarea prin metoda Pruned tree – datele de învățare

Repetăm aplicarea aceluiași model asupra setului de testare, care constă din 11 eșantioane (*figura 5.19*).

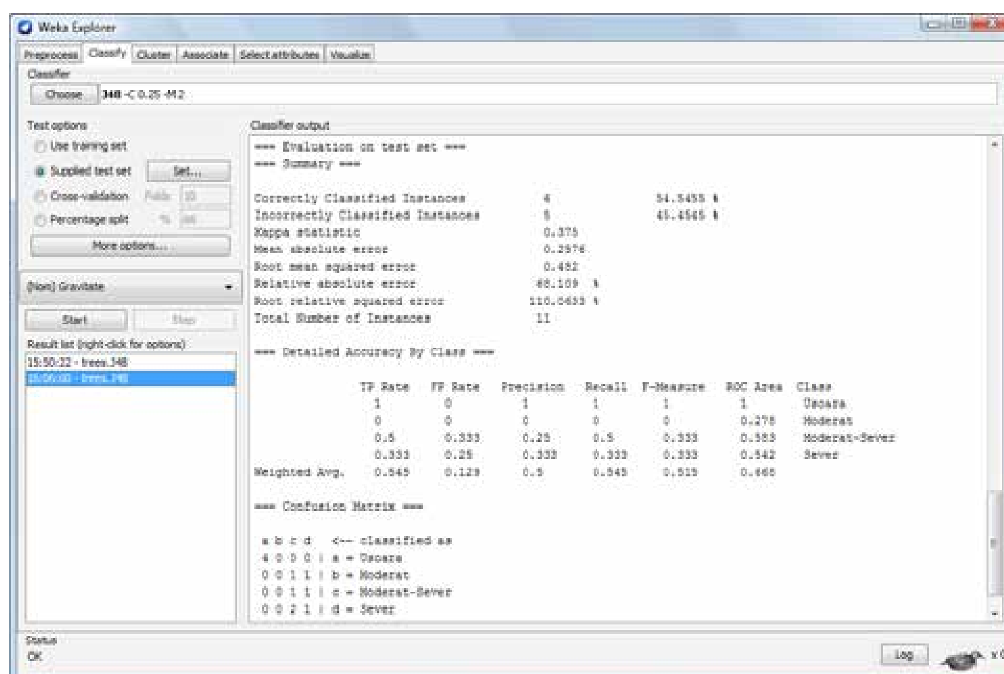


Figura 5.19. Clasificarea prin metoda Pruned tree – datele de testare

Observăm că setul de antrenare a fost clasificat corect cu acuratețea de 95,2381%, iar cel de testare – cu acuratețea de 54,5425%. Dacă un astfel de rezultat nu este acceptabil, sistemul oferă posibilitatea de a încerca alte modele, până la găsirea celui mai potrivit.

În mod similar au fost testate și alte modele oferite de sistemul WEKA: SMO (Sequential Minimal Optimization), prin care obținem o clasificare corectă a circa 82% de pacienți, Naive Bayes – cu același rezultat. Rezultatele testării prin aceste trei metode sunt prezentate în tabelul 5.2.

Tabelul 5.2. Analiza comparativă a trei metode de clasificare

Metoda de clasificare	Corectitudine pe setul de antrenare	Corectitudine pe setul de testare
Pruned tree	95, 2 %	54.5 %
Sequential Minimal Optimization	100%	81,8%
Naive Bayes	100%	81,8%

Analiza și selectarea parametrilor

Sistemul informatic *StrokeMD* [46] cu baza de date respectivă (BD) a fost creat în conformitate cu cerințele formulate de Clinica de neurologie și neurochirurgie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă din Republica Moldova și este destinat colectării, procesării și vizualizării datelor despre pacienții cu

risc primar sau secundar de AVC. Respectiv, datele colectate de către colegii-neurologi se împart în două categorii: persoane supuse unui control medical de profilaxie primară și cele care au suferit un AVC recent. Baza de date inițială consta din doar 32 de pacienți cu această afecțiune. Utilizând aceste date, precum și abordarea elaborată pentru analiza lor, am încercat să creăm un model de clasificare a pacienților în grupuri în funcție de nivelul de risc de AVC [47].

Ulterior, BD a fost populată cu date de două tipuri: bolnavi care au fost supuși unui examen de rutină în anumite regiuni rurale (96 la număr) și cei care au fost internați în clinică cu diagnosticul de AVC (137). În total, a fost inclusă informația despre 233 de pacienți, aceștia constituind lotul de studiu și de elaborare a modelului predictiv de AVC.

Setul de date pentru acest scop a fost obținut din respectiva bază de date, extrăgându-se informația referitoare la 99 de parametri într-un fișier comod de utilizat (cu numerotarea respectivă a parametrilor). A fost efectuată analiza datelor în raport cu completitudinea și corectitudinea lor. Această analiză a fost realizată prin aplicarea a două abordări diferite.

Prima abordare – excluderea parametrilor care nu pot servi drept bază a modelului predictiv, deoarece lipsesc valorile lor pentru majoritatea pacienților. Ulterior, liniile (pacienții) în care valorile pentru unul sau mai mulți parametri lipseau de asemenea au fost excluse. În urma câtorva iterații, am obținut 69 de linii (pacienți) și 76 de coloane (parametri), acest raport între numărul de pacienți și numărul de parametri fiind unul inacceptabil. Pentru a îmbunătăți această relație, am efectuat selecția celor mai importanți parametri folosind șapte metode de clasament, propuse de WEKA. Numerele din listele de atribute ierarhizate reflectă ordinea parametrilor din setul de date în funcție de gradul de influență asupra parametrului-țintă (*tabelul 5.3*).

Tabelul 5.3. Parametrii ordonați

N./o.	Evaluatorul atributelor + metoda de căutare	Atributele clasificate
11	CfsSubsetEval + GreedyStepwise	8,19,21,36,70 : 5
22	InfoGainAttribute Eval+Ranker	70,8,21,69,18,19,67,34,71,28,37,6,9,36,7,17,11,23,10,24,33,12,35,22,73,20,15,63,5,66,2,26,3,64,29,27,16,31,4,14,32,30,25,13,75,38,74,57,58,56,53,55,59,60,61,62,72,68,65,54,52,39,42,43,41,51,40,44,45,46,47,50,49,48,1 : 75
33	CorrelationAttribute Eval+Ranker	55,72,8,68,70,10,23,28,9,1,17,33,63,66,40,69,18,48,60,2,21,41,7,36,22,3,44,38,29,15,64,47,19,67,74,61,43,49,46,6,4,42,24,34,35,16,73,50,59,39,71,37,52,5,58,11,12,14,45,20,31,56,27,32,75,26,62,57,53,54,30,51,13,65,25 : 75
44	GainRatioAttribute Eval+Ranker	70,19,21,8,28,18,15,69,67,71,16,17,6,10,37,34,66,23,9,36,33,7,11,63,24,35,12,22,26,20,2,64,5,3,73,29,27,4,31,14,32,30,25,13,75,38,74,57,58,56,53,55,59,60,61,62,72,68,65,54,52,39,42,43,41,51,40,44,45,46,47,50,49,48,1 : 75

55	OneRAttribute Eval+Ranker	41,69,19,74,6,24,39,17,20,15,42,23,46,14,43,37,35,34,26,25,33,29,30,31,32,13,18,47,12,4,65,5,3,8,71,2,64,7,53,55,10,57,52,56,44,58,67,73,22,28,27,16,63,54,1,11,9,38,62,50,40,49,60,21,68,66,59,45,48,70,75,36,72,51,61 : 75
66	ReliefFAttribute Eval+Ranker	21,22,63,10,23,36,2,73,29,69,19,32,5,8,33,72,7,24,68,6,20,3,12,59,11,9,48,1,18,55,31,14,66,64,41,35,70,34,4,61,74,17,26,45,58,67,57,38,51,56,60,49,43,54,40,62,65,13,25,50,52,71,37,46,39,15,16,75,27,53,42,30,47,44,28 : 75
77	SymmetricalUncert AttributeEval+Ranker	70,21,8,18,19,69,28,67,71,34,37,6,17,9,36,10,23,15,7,11,33,24,66,35,12,63,22,20,26,5,2,73,3,64,16,29,27,4,31,14,32,30,25,13,75,38,74,57,58,56,53,55,59,60,61,62,72,68,65,54,52,39,42,43,41,51,40,44,45,46,47,50,49,48,1 : 75

Am selectat 21 din cei mai importanți parametri în conformitate cu toate metodele aplicate, apoi am lăsat doar 10 dintre ei, exceptând parametrul-țintă AVC ischemic (tabelul 5.4). Pentru cei zece parametri selectați am creat setul de date cu un număr mai mare de pacienți (215). Acest raport este deja unul acceptabil pentru construirea modelului.

Tabelul 5.4. Clasamentul a 21 de parametri selectați: coeficientul de clasament, numărul de ordine în lista inițială de parametri, denumirea

0.152248 70 DiamACCDreapta	0.038972 37 AnamnezaTumoriMaligne
0.107989 8 ActivFizica	0.035553 6 Studii
0.098438 21 DZ	0.034444 9 Alimentatia
0.085626 69 NumarulPlacilorDreapta	0.033981 36 AnamnezaBoalaVaselorPerif
0.076815 18 FA	0.033247 7 Ocupatie
0.050836 19 IMA	0.032551 17 HTA21
0.050797 67 ACIstenozaDreapta	0.032319 11 Tabagismul
0.044378 34 AnamnezaAVC	0.024881 23 BoalaVaselorPerif
0.043526 71 ACIstenozaStinga	0.024417 10 Posturi
0.040639 28 BoliDeSistem	0.02082 24 Valvulopatii
	0.020525 33 ProtezeDentare

Abordarea a doua – alegerea premeditată a parametrilor pentru crearea modelului. Au fost selectate diferite seturi a câte 10 parametri în baza diverselor considerente: caracteristici considerate drept factori de risc comuni, caracteristici utilizate în modelele predictive, publicate în literatura de specialitate. Ulterior, rândurile ce conțineau valori lipsă pentru unul sau mai mulți parametri au fost excluse din setul de date. În particular, vom menționa că, selectând parametrii folosiți frecvent în diferite modele de predicție a accidentelor vasculare cerebrale, a fost obținut un set de date cu 168 de pacienți și 10 parametri (în afară de parametrul-țintă AVC ischemic): *vârstă*, *sex*, *hipertensiune arterială (HTA)*, *fibrilație atrială (FA)*, *infarct miocardic acut (IMA)*, *diabet zaharat (DZ)*, *boală vasculară periferică, tensiune arterială sistolică*, *creatinină*, *hipertrofie a ventricolului stâng (HVS).*

Am încercat să stabilim o analogie între parametrii din setul nostru de date și cei utilizați în alte modele predictive de AVC (precum este ilustrat în tabelul 5.1). Am constatat însă că acest lucru nu este unul simplu din mai multe considerente:

- Nu avem la dispoziție toți parametrii utilizați în alte modele existente.
- Denumirile parametrilor nu sunt standardizate: în diferite modele unul și același parametru poate fi regăsit sub diferite nume, de ex.: *stenocardie* și *angină pectorală*.
- Un parametru poate conține câțiva indicatori; de ex., pentru parametrul *dislipidemie* în modelul M4 (tabelul 5.1), în setul nostru de date am utilizat un echivalent convențional din trei parametri: *trigliceride*, *colesterol*, *beta-lipoproteine*, deoarece dislipidemia poate să se manifeste atât prin mărirea colesterolului total, a colesterolului ”rău” (lipoproteine cu densitate scăzută – LDL) și a concentrației de trigliceride, cât și prin scăderea nivelului de colesterol ”bun” (lipoproteine de densitate înaltă – HDL).
- Pentru câțiva parametri din anumite modele am putea sugera utilizarea a doar unuia, convențional echivalent. De exemplu, în modelul M4, doi indicatori (*glicemia postprandială* și *glicemia a jeun*) sunt substituiți în setul nostru de date prin unul singur *(glucoza)* în calitate de parametru similar.
- Un astfel de parametru precum *starea anterioară*, prezent în anumite modele, reprezintă una din trei patologii posibile care au afectat pacientul anterior și majorează riscul: angina, infarctul miocardic, revascularizarea coronariană. Noi însă dispunem de informația referitoare la o singură patologie dintre aceste trei – infarctul miocardic.
- De asemenea, parametrul *starea anterioară* poate fi regăsit în alte modele sub un nume diferit și, în calitate de un indicator complex, poate conține informații diferite. Astfel, în modelul M4, după cum am menționat anterior, el cuprinde *angina*, *infarctul miocardic* și *revascularizarea coronariană*; în modelul M1 – *bolile coronariene*, *insuficiența cardiacă* și *claudicația intermitentă*; în modelul M2 însă avem o întreagă istorie a bolilor cardiace, care include *angina*, *infarctul miocardic*, *evidența ECG a unui infarct miocardic silențios suferit în trecut*, *angioplastia*, *boala vasculară periferică, definită ca claudicație la nivelul picioarelor*, *insuficiența cardiacă congestivă.*
- *Starea generală a sănătății:* există diferite abordări pentru evaluarea ei.
- Este necesar de menționat că în modelele descrise în secțiunea trei există, pe de o parte, parametri sofisticați, ale căror valori sunt dificil de obținut, iar pe de altă parte – există unii simpli, care nu consumă timp și nu necesită echipamente costisitoare complexe. Adițional vom remarca și prezența unor indicatori folosiți mai rar, precum *raportul minimal al tensiunii gleznă/braț* (modelul M2), *nivelul de umflare maximă* (modelul M3), *timpul de parcurgere a 16 ft (picioare), în sec* (modele M2, M3 – 16 ft sunt egali cu circa 4,87 m).

În tabelul 5.1 sunt prezentați parametrii considerați semnificativi în modelele M1 – M5. Notările reflectă relația parametrului respectiv cu parametrii din setul nostru de date. Informațiile care preced semnul ”/” se

referă la prezența acestui parametru în modelul indicat în coloană (“+“ înseamnă că acest parametru este prezent, cifra între paranteze înseamnă că în acest model parametrul dat este unul compus și constă din numărul respectiv de indicatori). Informațiile de după ”/” se referă la corespondența acestui parametru cu parametrul (sau parametrii) din setul nostru de date. Semnul ”=” înseamnă că un astfel de parametru există în setul nostru de date, semnul ”-” indică absența acestuia. De exemplu, în modelul M2, pentru parametrul *starea anterioară* avem: ”+ (= 6) / 3”, ceea ce înseamnă că în acest model parametrul *starea anterioară* constă din șase indicatori: *angină*, *infarct miocardic*, *evidența ECG a unui infarct miocardic silențios suferit în trecut*, *angioplastie*, *boală vasculară periferică*, definită ca claudicație la nivelul picioarelor, *insuficiență cardiacă congestivă*. Totodată, în setul nostru de date avem doar trei din ei: *infarctul miocardic*, *evidența ECG a unui infarct miocardic silențios suferit în trecut* și *boala vasculară periferică.*

Formula ce urmează ”/” denotă că:

- parametrul din setul nostru de date este unul compus. De exemplu, pentru *dislipidemia* din modelul M4 ”+ / 1 = 3” înseamnă că în modelul M4 există un singur parametru *dislipidemia*, iar setul nostru conține trei indicatori: *trigliceride*, *colesterol*, *beta-lipoproteine*.
- setul nostru de date are un singur parametru, căruia îi corespund mai mulți parametri ai modelului respectiv. De exemplu, în modelul M4, formula ”+ / 2 = 1” pentru parametrii *glicemie postprandială* și *glicemie a jeun* înseamnă că aceștia doi există în modelul M4, iar setul nostru de date are un singur parametru – *glucoza*.

Construirea modelului cu 10 parametri

Modelele au fost construite și testate cu opt metode enumerate în tabelul 5.5, folosind 10 parametri obținuți fie în rezultatul stabilirii clasamentului celor mai semnificativi din ei, fie în urma selecției premeditate (conform concepțiilor comune despre factorii de risc sau selectarea analogilor cu parametrii folosiți de obicei în modelele existente).

Au fost utilizate două abordări:

1) fișierul inițial conținea informații despre 215 pacienți, el a fost divizat în două părți: setul de antrenament (161 de subiecți) și setul de testare (54 de subiecți);
2) fișierul inițial cu informații despre 215 pacienții luați în ansamblu, cu validare încrucișată utilizând 5, 10 și 20 de subseturi.

În cazul clasificării parametrilor (*tabelul 5.3*), primii 10 au fost selectați ca fiind cei mai semnificativi (*tabelul 5.4*). Rezultatele de creare a modelelor cu acești parametri și cu 215 pacienți, la împărțirea setului de date în seturi de antrenament și de testare (161 și, respectiv, 54 de pacienți), precum și cu validarea încrucișată (10 subseturi), sunt prezentate în tabelul 5.5: metoda SMO (Sequential minimal optimization) oferă cel mai bun rezultat pentru validarea încrucișată (CCI = 81%).

Tabelul 5.5. Instanțe clasificate corect, 10 parametri, 215 pacienți

N./o.	Clasificatorul	Setul de antrenare (161) Instanțe clasificate corect	Setul de testare (54) Instanțe clasificate corect	Validare încrucișată, 10 subseturi, 215 pacienți
1	**rules.ZeroR** rule-based classifier	136 84,472%	37 68,5185%	173 80,4651%
2	**trees.J48 -** tree classifier	136 84,472%	37 68,5185%	173 80,4651%
3	**functions.Logistic** Logistic Regression	149 92,5466%	36 66,6667%	165 76,7442%
4	**bayes.NaiveBayes** Naive Bayes – Bayesian classifier	143 88,8199%	37 68,5185%	166 77,2093%
5	**lazy.IBk** k-Nearest Neighbors	161 100%	34 62,963%	160 74,4186%
6	**trees.REPTree** Classification and Regression Trees	145 90,0621%	34 62,963%	171 79,5349%
7	**functions.SMO** Support Vector Machines	146 90,6832%	35 64,8148%	175 81,3953%
8	**bayes.BayesNet** Bayesian Network Classifier	144 89,441%	38 70,3704%	168 78,1395%

Procedura de creare a modelului a fost reiterată pentru 10 parametri obținuți prin selectarea lor premeditată (*vârstă*, *sex*, *hipertensiune arterială*, *fibrilație atrială*, *infarctul miocardului acut, diabet zaharat*, *boală vasculară periferică*, *tensiune arterială sistolică*, *creatinină*, *hipertrofie a ventricolului stâng*), cu utilizarea datelor despre 168 de pacienți, divizate în seturi de antrenament și de testare (110 și, respectiv, 58 de pacienți), precum și cu aplicarea metodei de validare încrucișată, efectuată asupra celor 10 subseturi de date. Am constatat că prin metoda validării încrucișate au fost obținute rezultate mai bune decât cele din divizarea datelor în seturi de antrenare și de testare (*tabelul 5.6*).

Tabelul 5.6. Instanțe clasificate corect, 10 parametri selectați premeditat, 168 de pacienți

Clasificatorul	Setul de antrenare (110). Instanțe clasificate corect	Setul de testare (58). Instanțe clasificate corect	Validare încrucișată, 10 subseturi, 168 pacienți
rules.ZeroR rule-based classifier	90 81,8182%	39 67,2414%	129 76,7857%
trees.J48 tree classifier	90 81,8182%	39 67,2414%	125 74,4048%
functions.Logistic Logistic Regression	97 88,1818%	33 56,8966%	115 68,4524%
bayes.NaiveBayes Naive Bayes – Bayesian classifier	95 86,3636%	36 62,069%	123 73,2143%
lazy.IBk – Nearest Neighbors	110 100 %	36 62,069%	112 66,6667%
trees.REPTree - Classification and Regression Trees	90 81,8182%	39 67,2414%	128 76,1905%
functions.SMO Support Vector Machines	92 83,6364%	39 67,2414%	127 75,5952%
bayes.BayesNet – Bayesian Network Classifier	91 82,7273%	38 65,5172%	123 73,2143%

Lucrul cu datele

Deoarece avem un număr limitat de pacienți, următorul pas în lucrarea noastră a fost bazat pe decizia de a nu renunța la datele incomplete, cu atât mai mult că sistemul WEKA oferă posibilitatea de a face față acestei probleme. Astfel, vom prezenta în continuare modalitatea de operare cu întregul set de date referitoare la 233 de subiecți. În baza unei astfel de abordări, am putea efectua o analiză suplimentară a datelor în vederea identificării și procesării valorilor numite ”aberante”, care diferă semnificativ de alte valori ale parametrului corespunzător. Urmând niște criterii intuitiv clare, am putea depista și corecta erorile din valorile unor astfel de parametri precum *greutatea*, *înălțimea*, *indicele de masă corporală*, *fibrinogenul*. În cazul valorilor aberante ale parametrilor de genul *ALAT*, *ASAT*, *glucoză*, *trigliceride*, *colesterol* etc., care au valori aberante, apar întrebări, răspunsul la care îl putem obține doar de la specialiștii în domeniu. Efectuând corecțiile valorilor aberante, am repetat procedura de excludere a parametrilor în conformitate cu următoarele criterii (păstrând numărul de pacienți): valori ratate >25%; valori necunoscute >25%; intervenții dentare, *naționalitate*,

religie și informații din domeniul obstetricii.

După cum am menționat anterior, datele cu care am operat au fost colectate de la două grupuri de pacienți – cei care au efectuat un control medical de rutină și cei care au fost internați în spital cu diagnosticul „accident vascular cerebral". În setul nostru de date, majoritatea pacienților cu AVC prezintă valori normale sau ușor mărite ale tensiunii arteriale și ale frecvenței pulsului, fapt ce se explică prin aplicarea unui tratament clinic pe parcursul câtorva zile premergătoare. Prin urmare, acești parametri foarte importanți pentru profilaxia primară nu sunt suficient de sugestivi în cazul celei secundare, deci pot fi excluși din examinare la crearea modelului.

Procesul de stabilire a clasamentului, urmat de selecția parametrilor, a fost repetat. Conform metodei GainRatioAttributeEval (celelalte metode generând rezultate mai mult sau mai puțin similare) au fost obținuți 21 de parametri semnificativi: *AVC ischemic*, *CIM dreapta*, *AVC hemoragic*, *CIM stânga*, *vârstă*, *aritmie*, *boală sistemică*, *diametrul ACC stânga*, *stenoza ACI dreapta*, *anticoagulant, infarct miocardic în antecedente*, *fibrilație atrială*, *număr de plăci stânga*, *atac ischemic tranzitoriu*, *sex*, *hipertensiune*, *stare civilă, infarct miocardic acut*, *fumat, hipertrofie a ventriculului stâng*, *stenoza ACI stânga.* Au fost create modele cu acești parametri, setând parametrul ”accident vascular cerebral la data examinării clinice" în calitate de parametru-țintă (*tabelul 5.7*). Au fost analizate următoarele estimări: instanțe clasificate corect (CCI), instanțe clasificate incorect (ICI), aria ROC și tabelul de contingență.

Tabelul 5.7. Rezultatele creării modelului cu 22 de parametri, inclusiv parametrul-țintă

Clasificator	**Validare încrucișată, 10 subseturi 22 parametri, 233 pacienți**	**Tabelul de contingență**
rules.ZeroR rule-based classifier	CCI: 137 (58,7983%) ICI: 96 (41,2017%) ROC Area 0,480	a b <-- classified as 137 0 | a = 1 96 0 | b = 2
trees.J48 tree classifier	CCI: 177 (75,9657%) ICI: 56 (24,0343%) ROC Area 0,770	a b <-- classified as 106 31 | a = 1 25 71 | b = 2
functions.Logistic Logistic Regression	CCI: 175 (75,1073%) ICI: 58 (24,8927%) ROC Area 0,812	a b <-- classified as 105 32 | a = 1 26 70 | b = 2
bayes.NaiveBayes Naive Bayes – Bayesian classifier	CCI: 176 (75,5365%) ICI: 57 (24,4635%) ROC Area 0,815	a b <-- classified as 104 33 | a = 1 24 72 | b = 2
lazy.IBk k-Nearest Neighbors	CCI: 164 (70,3863%) ICI: 69 (29,6137%) ROC Area 0,726	a b <-- classified as 101 36 | a = 1 33 63 | b = 2

trees.REPTree Classification and Regression Trees – tree classifier	CCI: 169 (72,5322%) ICI: 64 (27,4678%) ROC Area 0,750	a b <-- classified as 103 34 | a = 1 30 66 | b = 2
functions.SMO Support Vector Machines	CCI: 183 (78,5408%) ICI: 50 (21,4592%) ROC Area 0,783	a b <-- classified as 109 28 | a = 1 22 74 | b = 2
bayes.BayesNet Bayesian Network Classifier	CCI: 176 (75,5365%) ICI: 57 (24,4635%) ROC Area 0,830	a b <-- classified as 109 28 | a = 1 29 67 | b = 2

Metodele NaiveBayes și BayesNet au oferit cele mai bune rezultate: un procent înalt de instanțe clasificate corect (75%), cea mai mare arie ROC (0,81 și 0,83 pentru NaiveBayes și BayesNet, respectiv). Tabelul de contingență indică pe diagonala principală un număr relativ mare de instanțe clasificate corect versus cele clasificate incorect, pentru fiecare clasă (clasa **a** – pacienți cu AVC, clasa **b** – pacienți fără AVC). În conformitate cu această estimare, prin metoda SMO se obțin rezultate chiar mai bune.

Pe parcursul efectuării studiului, setul de date a fost completat cu încă 106 înscrieri referitoare la pacienții cu AVC în stare acută. Aceste înscrieri conțineau 123 de parametri. Deoarece lista de parametri era diferită, în primul rând am stabilit domeniile de intersecție și am efectuat din nou clasamentul lor, aplicând metoda **CorrelationAttributeEval.** În rezultat am obținut următorii 10 parametri semnificativi: *vârstă*, *AVC ischemic*, *hipertensiune*, *fibrinogen*, *aritmie*, *boală sistemică*, *fibrilație atrială*, *glucoză*, *sex*, *dereglări de somn.*

Utilizând setul de date cu 339 de subiecți și aplicând metoda de validare încrucișată, vom construi și vom selecta modelele cele mai relevante (*tabelul 5.8*).

Tabelul 5.8. Rezultatele creării modelului cu 339 de pacienți

Clasificator	**Validare încrucișată, 10 subseturi, 339 pacienți**	**Tabelul de contingență**
rules.ZeroR	242 (71,5976%) 96 (28,4024%) ROC Area 0,484	a b <-- classified as 242 0 | a = 1 96 0 | b = 2
trees.J48	249 (73,6686%) 89 (26,3314%) ROC Area 0,311	a b <-- classified as 208 34 | a = 1 55 41 | b = 2
functions.Logistic	261 (77,2189%) 77 (22,7811%) ROC Area 0,821	a b <-- classified as 213 29 | a = 1 48 48 | b = 2
bayes.NaiveBayes	265 (78,4024%) 73 (21,5976%) ROC Area 0,816	a b <-- classified as 198 44 | a = 1 29 67 | b = 2

<table>
<tr><td>lazy.IBk</td><td>253 (74,8521%)
85 (25,1479%)
ROC Area 0,661</td><td>a b <-- classified as
208 34 | a = 1
51 45 | b = 2</td></tr>
<tr><td>trees.REPTree</td><td>253 (74,8521%)
85 (25,1479%)
ROC Area 0,738</td><td>a b <-- classified as
211 31 | a = 1
54 42 | b = 2</td></tr>
<tr><td>functions.SMO</td><td>263 (77,8107%)
75 (22,1893%)
ROC Area 0,663</td><td>a b <-- classified as
225 17 | a = 1
58 38 | b = 2</td></tr>
<tr><td>bayes.BayesNet</td><td>263 (77,8107%)
75 (22,1893%)
ROC Area 0,821</td><td>a b <-- classified as
207 35 | a = 1
40 56 | b = 2</td></tr>
</table>

Metodele functions.Logistic, NaiveBayes și BayesNet oferă cele mai bune rezultate: un procent înalt de instanțe clasificate corect (respectiv 77,2189%, 77,8107% și 78,4024%), cea mai mare valoare a suprafeței ROC Area (respectiv 0,821, 0,821 și 0,816). Tabelul de contingență pe diagonala principală indică valori relative înalte ale instanțelor clasificate corect (pentru ambele clase: clasa **a** – pacienți cu AVC, clasa **b** – pacienți fără AVC). În conformitate cu aceste estimări, pentru clasificarea pacienților în raport cu riscul de AVC sunt preferabile metodele NaiveBayes și BayesNet.

Concluzii

Sistemul informatic *StrokeMD* își aduce contribuția la realizarea obiectivului general de prevenire a accidentelor vasculare cerebrale. Elaborat în strânsă colaborare cu specialiștii de la Clinica de neurologie și neurochirurgie a Institutului de Medicină Urgentă, sistemul facilitează colectarea și procesarea informațiilor referitoare la pacienții supuși examenului profilactic primar sau secundar, oferind posibilitatea de operare în regim on-line, atât de pe calculatoare desktop, cât și de pe dispozitive mobile.

În conformitate cu datele referitoare la 339 de pacienți, depozitate în acest sistem, au fost analizate diverse modele predictive pentru AVC. Setul de date, chiar fiind unul acceptabil pentru astfel de studii, este totuși relativ mic, conține o cantitate mare de câmpuri cu valori lipsă sau marcate ca valori necunoscute. De asemenea, lipsa examinărilor în dinamică nu ne-a permis să aplicăm o serie de abordări cunoscute. Totuși, cercetările efectuate au demonstrat posibilitatea operării cu un set de date nu prea mare, care au permis evidențierea celor mai semnificativi factorii de risc și stabilirea modelelor relevante, potrivite pentru astfel de date.

BIBLIOGRAFIE

1. *World Stroke Organization Annual Report (2018)*. Disponibil pe: https://www.worldstroke.org/assets/downloads/Annual_Report_2018_online_fnal_COMPRESSED.pdf
2. *International Classification of Diseases*. Disponibil pe: https://icd.who.int/en/
3. *The Swedish stroke register*. Disponibil pe: http://www.riksstroke.org/eng/
4. *Stroke Registries SITS*. European Stroke Organization. Disponibil pe: https://eso-stroke.org/how-to-work-with-stroke-registries/
5. WANG, Y.; et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics. In: *International Journal of Stroke*. 2011, vol. 6, nr. 2, pp. 355-361.
6. CORREA, F.A.; GIL, M.J.; and REDÍN, L.B. *Benefits of Connecting RFID and Lean Principles in Health Care*. Working Paper 05-4, Business Economics Series 10, 2005.
7. *Global Strategy on Digital Health 2020-2024*. Disponibil pe: https://extranet.who.int/dataform/upload/surveys/183439/files/Draft%20Global%20Strategy%20on%20Digital%20Health.pdf
8. *RFID Solutions for Healthcare Industry*. Disponibil pe: http://healthcare.gaorfid.com/
9. BENSON, T.; GRIEVE, G. Principles of Health Interoperability: SNOMED CT, HL7 and FHIR. In: *Springer*. 2016. 451 p.
10. de BRA, P.; SANTIC, T.; BRUSILOVSKY, P. *AHA! meets Interbook, and more...* Disponibil pe: http://wwwis.win.tue.nl/~debra/elearn2003/ib-aha.pdf
11. JOHNSEN, S.P.; INGEMAN, A.; HUNDBORG, H.H.; et al. *The Danish Stroke Registry*. Disponibil pe: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843349
12. *National Stroke Register Report 2017*. Disponibil pe: https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/national-stroke-register-annual-report-2017.pdf
13. HATANO, S. Experience from a multicentre, stroke register: a preliminary report. In: *Bull. World Health Organ*. 1976, nr, 54, pp. 541-553.
14. *German Stroke Registry*. [online] Disponibil pe: http://www.german-stroke-registry.de/index.php
15. *The Mataró Stroke Registry: A 10-year registry in a community hospital*. Disponibil pe: https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-the-mataro-stroke-registry-a-S217358081500067X
16. BOGOUSSLAVSKY, J.; VAN MELLE, G.; REGLI, F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. In: *Stroke Journal of the AHA*. 1988, nr. 19, pp. 1083-1092.
17. MICHEL, P.; ODIER, C.; RUTGERS, M.; et al. The Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. In: *Stroke*. 2010, vol. 41(11), pp. 2491-2498. Disponibil pe: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930152

18. MACWALTER, R.S.; COID, D.R.; FRASER, H.W.; ERSOY, Y. The Dundee Stroke Register: experience of the first ten years. In: *Scott. Med. J.* 1999, vol. 44(4), pp. 103-105.
19. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Program. *Summary Report 2007–2012*. Disponibil pe: https://www.cdc.gov/dhdsp/docs/Coverdell_Eval_Report.pdf
20. *The largest open source community powering better clinical research*. Disponibil pe: https://community.openclinica.com/
21. *SITS International*. Disponibil pe: http://www.sitsinternational.org/
22. GROPPA, S.; CIOBANU, N.; EFREMOVA, D. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova. In: *Journal of the Neurological Sciences*. 2017, nr. 381, p. 411.
23. GROPPA, S.; ZOTA, E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vascular cerebrale. In: *Akademos.* 2008, vol. 3(10), pp. 70-74.
24. SIDYAKINA, I.V.; TSARENKO, S.V.; DOBRUSHINA, O.R.; et al. Prognostic model of evaluation of lethality and functional recovery after severe and extremely severe stroke. In: *Medico-social examination and rehabilitation.* 2012, nr. 3, pp. 49-52.
25. SMITH, E.E.; SHOBHA, N.; DAI, D.; et al. Risk Score for In-Hospital Ischemic Stroke Mortality Derived and Validated Within the Get with the Guidelines--Stroke Program. In: *Circulation.* 2010, vol. 122, nr. 15, pp. 1496-1504.
26. DAI, W.; LIU, X.; ZHANG, Z.; et al. A two-level model for the analysis of syndrome of acute ischemic stroke: from diagnostic model to molecular mechanism. In: *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2013, pp. 1-15.
27. REID, J.M.; GUBITZ, G.J.; DAI, D.; et al. Predicting functional outcome after stroke by modelling baseline clinical and CT variables. In: *Age Ageing.* 2010, nr. 39, pp. 360-366.
28. SAPOSNIK, G.; KAPRAL, M.K.; LIU, Y.; et al. IScore: A Risk Score to Predict Death Early After Hospitalization for an Acute Ischemic Stroke. In: *Circulation.* 2011, nr. 123, pp. 739-749.
29. KÖNIG, I.R.; ZIEGLER, A.; BLUHMKI, E.; et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. In: *Stroke.* 2008, vol. 39, nr. 6, pp. 1821-1826.
30. KHOSLA, A.; CAO, Y.; LIN, C.C.-Y.; et al. An Integrated Machine Learning Approach to Stroke Prediction. In: *Proc. of the 16th ACM SIGKDD intern. conf. on Knowledge discovery and data mining*, pp. 183-192.
31. VOLINSKY, C.T.; MADIGAN, D.; RAFTERY, A.E., KRONMAL, R.A. Bayesian Model Averaging in Proportional Hazard Models: Assessing the Risk of Stroke. In: *Applied Statistics.* 1997, vol. 46, nr. 4, pp.433-448.
32. LUMLEYA, TH.; KRONMALA, R.A.; CUSHMANB, M.; et al. A stroke prediction score in the elderly: validation and Web-based application. In: *Journal of Clinical Epidemiology.* 2002, nr. 55, pp. 129-136.
33. TANASOIU, I., and ALBU, A. A Connectionist Model for Cerebrovascular Accident Risk Prediction. In: *Proceedings of EHB 2017 – The 6th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering.* Sinaia, Romania, Jun 2017, pp. 45-48. ISBN: 978-1-5386-0358-1.

34. WOLF, P.A.; D'AGOSTINO, R.B.; BELANGER, A.J., KANNEL, W.B. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. In: *Stroke*. 1991, vol. 22, nr. 3, pp. 312-318.
35. LEE, J.W.; LIM, H.S.; KIM, D.V.; et al. The development and implementation of stroke risk prediction model in National Health Insurance Service's personal health record. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018, nr. 153, pp. 253-257.
36. *50 top free data mining software*. Disponibil pe: http://www.predictiveanalyticstoday.com/top-free-data-mining-software/
37. ATZMUELLER, M. *VIKAMINE – An Overview*. Disponibil pe: http://www.vikamine.org/data/VikamineTutorial.pdf
38. ATZMUELLER, M. *Knowledge-Intensive Subgroup Mining: Techniques for Automatic and Interactive Discovery*. IOS Press, 2007. 214 p.
39. ATZMUELLER, M.; LEMMERICH, F. VIKAMINE – Open-Source Subgroup Discovery, Pattern Mining, and Analytics. In: FLACH, P.A.; DE BIE, T.; CRISTIANINI, N. (eds.). Machine Learning and Knowledge Discovery in Databases. ECML PKDD 2012. In: *Lecture Notes in Computer Science*. 2012, vol. 7524. Springer, Berlin, Heidelberg.
40. *ELKI: Environment for Developing KDD-Applications Supported by Index-Structures*. Disponibil pe: https://elki-project.github.io/
41. ACHTERT, E.; KRIEGEL, H.-P.; ZIMEK, A. ELKI: A Software System for Evaluation of Subspace Clustering Algorithms. In: *Proc. 20th International Conference on Scientific and Statistical Database Management (SSDBM 2008)*. Hong Kong, China, 2008, pp. 580-585.
42. *Weka user manual*. Disponibil pe: http://www.gtbit.org/downloads/dwdmsem6/dwdmsem6lman.pdf
43. EIBE, F.; HALL, M.A., WITTEN, I.H. *The WEKA Workbench*. Online Appendix for "Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques". Morgan Kaufmann, Fourth Edition, 2016. Disponibil pe: https://www.coursehero.com/file/35210529/Witten-et-al-2016-appendixpdf/
44. COUNSELL, C.; DENNIS, M. Systematic review of prognostic models in patients with stroke. In: *Cerebrovasc. Dis*. 2001, nr. 12, pp. 159–170.
45. BAIRD, A.E.; DAMBROSIA, J.; JANKET, S.; et al. A Three-item scale for the early prediction of stroke recovery. In: *Lancet*. 2001, nr. 357, pp. 2095–2099.
46. ZAMSA, E. Medical Software User Interfaces, Stroke MD application design. In: *E-Health and Bioengineering Conference. Proceedings of a meeting held 19-21 November 2015*. Iasi, Romania. ISBN 9781467375467, vol. II IEEE, Curran Associates, Inc, 2016, pp. 563–567.
47. COJOCARU, S.; GAINDRIC, C.; MAGARIU, G.; VERLAN, T. Analysis and preparation of data from Stroke.md database when creating a stroke prediction model. In: *Proceedings of Conference on Mathematical Foundations of Informatics MFOI2018*. July 2-6, 2018, Chisinau, Republic of Moldova, pp. 51-66.

Com.

Î. S. Firma Editorial-Poligrafică “Tipografia Centrală”,
MD-2068, Chişinău, str. Florilor, 1
Tel. 022 40-42-52